

A tüdőrák molekuláris diagnosztikája

A Nem Kissejtes Tüdőrák Kelet-közép-európai Munkacsoport (NSCLC Working Group) ajánlása

Ryska A,¹ Dziadziuszko R,² Olszewski W,³ Berzinec P,⁴ Öz B,⁵ Gottfried M,⁶ Cufer T,⁷ Samarzija M,⁸ Plank L,⁹ Ostoros Gy,¹⁰ Tímár J¹¹

¹The Fingerland Department of Pathology, Charles University, Hradec Kralove, Czech Republic, ²Department of Radiation Therapy and Oncology, Gdansk Medical University, Poland, ³Oncology Center, Maria Sklodowska-Curie Institute, Warsaw, Poland, ⁴Spec. Hospital St Zoerardus Zobor, Nitra, Slovakia, ⁵Istanbul University, Turkey, ⁶Department of Lung Cancer, Meir Hospital, Tel Aviv, Israel, ⁷University Clinic Golnic, University of Ljubjana, Slovenia, ⁸Poliklinika Apnea, Zagreb, Croatia, ⁹Department of Pathology, Comenius University, Martin, Slovakia, ¹⁰National Korányi Lung Institute, ¹¹2nd Department of Pathology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

A tüdőrák célzott terápiájának kifejlődése gyorsan történt, amely kihatott a tüdőrák patológiai diagnosztikájának átalakulására is. Ezen túlmenően a molekuláris patológia a tüdőrák napi rutindiagnosztikájának szerves részévé vált. Ezek a változások sok gyakorlati problémát vetettek fel, amelyek a fejletlenebb vagy alulfinanszírozott egészségügyi ellátású országokban további nehézségekkel kombinálódtak. Európa középső és keleti régiója e szempontból hasonló problémákkal küzd, ami életre hívta a Nem Kissejtes Tüdőrák Munkacsoportot, amely a betegellátás korszerűsítését szakmai ajánlásokkal szolgálja. Az alábbi összefoglaló a klinikai és patológiai ajánlások összegzését tartalmazza azzal, hogy ezt folyamatosan kell korszerűsíteni, ahogy a szakterület fejlődése megkívánja. Magyar Onkológia 59:259–266, 2015

Kulcsszavak: nem kissejtes tüdőrák, molekuláris diagnosztika

Development of the target therapies of lung cancer was a rapid process which fundamentally changed the pathological diagnosis as well. Furthermore, molecular pathology became essential part of the routine diagnostics of lung cancer. These changes generated several practical problems and in underdeveloped countries or in those with reimbursement problems have been combined with further challenges. The central and eastern region of Europe are characterized by similar problems in this respect which promoted the foundation of NSCLC Working Group to provide up to date protocols or guidelines. This present paper is a summary of the molecular pathology and target therapy guidelines written with the notion that it has to be upgraded continuously according to the development of the field.

Ryska A, Dziadziuszko R, Olszewski W, Berzinec P, Öz B, Gottfried M, Cufer T, Samarzija M, Plank L, Ostoros G, Tímár J. Molecular diagnostics of lung cancer. Hungarian Oncology 59:259–266, 2015

Keywords: non-small cell lung cancer, molecular diagnostics

Levelezési cím: Dr. Tímár József, 2. Sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem,
1091 Budapest, Üllői u. 93. E-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett: 2015. július 28. • Elfogadva: 2015. augusztus 18.

BEVEZETÉS

A tüdőrák célzott terápiájának kifejlődése gyorsan történt, amely kihatott a tüdőrák patológiai diagnosztikájának átalakulására is. Ezen túlmenően a molekuláris patológia a tüdőrák napi rutindiagnosztikájának szerves részévé vált. Ezek a változások sok gyakorlati problémát vetettek fel, amelyek a fejletlenebb vagy alulfinanszírozott egészségügyi ellátású országokban további nehézségekkel kombinálódtak. Európa középső és keleti régiója e szempontból hasonló problémákkal küzd, ami életre hívta a Nem Kissejtes Tüdőrák Munkacsoportot, amely a betegellátás korszerűsítését szakmai ajánlásokkal és a betegek tájékoztatására ismertetőkkkel szolgálja. Az alábbi összefoglaló célja, hogy részletes, naprakész információkat nyújtson a tüdőrák EGFR és ALK molekuláris tesztejéről és azok helyéről, szerepéről a tüdőrákos betegek ellátásában. Nem tekinthető *de facto* irányelvnek, inkább útmutatóként használható a tudományos források és szakértői ajánlások összegzése révén, amely segítségül szolgál a tüdőrák kezelésének klinikai gyakorlatában.

MOLEKULÁRIS TESZTEK TÜDŐRÁKBAN

1. Aktiváló EGFR-mutációk

Az epidermális növekedési faktor receptor (epidermal growth factor receptor – EGFR) aktiváló mutációjának jelenléte prediktív értékkel bír az EGFR-tirozinkináz-inhibitorokra (TKIs) adott terápiás válasz szempontjából. Az erlotinib, a gefitinib és az afatinib alkalmazása a kemoterápiához képest magasabb válaszaránnyal, hosszabb progressziómentes túléléssel és jobb életminőséggel társult több randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatban (1–5). Két klasszikus tirozinkináz-mutáció, a 19-es exon deléciója és a 21-es exon pontmutációja aktiválja az EGFR-kináz által kiváltott jelátviteli utakat, ami fontos szerepet játszik a sejt túlélése szempontjából gyakorlatilag adenocarcinoma típusú nem kissejtes tüdőrákban (6). Ezek a klasszikus EGFR-aktiváló mutációk az észak-amerikai és európai, NSCLC-ben szenvedő betegek körülbelül 10%-ában, az ázsiai betegek kb. 30%-ában találhatóak meg, valamint nagyobb gyakorisággal igazolhatóak korábban soha nem dohányzó, női és adenocarcinoma szövettanú NSCLC-s betegeknél (1).

1.1. AKTIVÁLÓ EGFR-MUTÁCIÓK KIMUTATÁSA NSCLC-MINTÁKBAN

Az EGFR-mutációkat a rutinyakorlatban vagy direkt DNS-szekvenálási módszerekkel, vagy új generációs szekvenálási módszerrel mutatják ki, és a tesztek egy része *in vitro* diagnosztikumként jegyzett az USA-ban vagy az Európai

Unióban. Ezeket az egyéb módszereket egy nemrégiben elvégzett, az EGFR-mutációkat tesztelő vizsgálatokat áttekintő tanulmányban elemezték (7). Az irányelvek szerint bármelyik módszer alkalmazásakor a megfelelő szenzitivitás (>95%) és a klinikailag releváns mutációknak a lefedése a legfontosabb (8).

2. ALK-génátrendeződés

A diagnosztikus tesztekéről szóló irányelvek a következőképpen fogalmazzák: Az ALK molekuláris vizsgálatát „adenocarcinoma”, „valószínűsíthetően adenocarcinoma” és „NSCLC-NOS” szövettani típusok esetében javasolt elvégezni, amikor a kezelő (onko)pulmonológus ezt kéri. Módszerként az ALK gén transzlokációját kimutató *in situ* hibridizációs (ISH) vizsgálatot használnak. Az ALK-géntranszlokáció szűrését megfelelő ellenanyagot alkalmazó immunhisztokémiai vizsgálattal (IHC) lehet végezni, ahol a pozitív eseteket ISH-vizsgálattal kell megerősíteni.

2.1. AZ ALK-GÉNÁTRENDEZŐDÉS SZEREPE TÜDŐRÁKBAN

Az anaplasztikus lymphoma kináz (ALK) génnek az echinoderm mikrotubulus-asszociált protein-like (EML4) génnel való fúzióját 2007-ben igazolták (9). Ez az onkogén ALK-EML4 génátrendeződés az NSCLC 2–5%-ában mutatható ki, döntően adenocarcinoma szövettani típus esetén (10, 11). A 2-es kromoszóma rövid karján létrejövő inverzió (az EML4 5' régiója az ALK 3' régiójához kapcsolódik) az ALK-EML4 fúzióját eredményezi. A fúziós gén az intracelluláris ALK tirozinkináz domént tartalmazza, melyhez különböző EML4 törzs kapcsolódik (12). Az összes ALK fúziós protein ligandumfüggetlen dimerizáción megy keresztül, melynek eredményeként a tirozinkináz permanensen aktív válik, így a szabályozott jelátviteli utak is következményesen aktiválódnak – beleértve a JAK, STAT, MEK-ERK és PI3K-AKT utakat, melyek részt vesznek az onkogenezisben (13).

2.2. AZ ALK-GÉNÁTRENDEZŐDÉS ÉS AZ ALK FÚZIÓS FEHÉRJE KIMUTATÁSA NSCLC-MINTÁKBAN

Az ALK-génátrendeződés és az ALK fúziós fehérje kimutatására számos elfogadott módszer ismert, beleértve a génmutációt igazoló fluoreszcens ISH és RT-PCR technikákat, és a fúziós proteint kimutató IHC-vizsgálatot. Az IHC-vizsgálattal kapcsolatban nemrégiben igazolást nyert, hogy a megfelelő antitest alkalmazásakor szoros összefüggést mutat a FISH eredményével (14). Az IHC jelenleg elfogadható módszer lehet a minták előszűrésére a FISH-vizsgálatot megelőzően (8, 15). További információk találhatóak ezekről a módszerekről és az egymás után való alkalmazásukról az International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) „IASLC Atlas of ALK Testing in Lung Cancer” című kiadványában (16).

3. KRAS-mutáció

Az NSCLC adenocarcinoma formájában a leggyakoribb onkogén mutáció a KRAS gén 2-es exonjának aktiváló mutációja (30%), amelyet döntően a dohányzás vált ki.

A KRAS-mutáns tüdőrák az egyik legkedvezőtlenebb prognózisú betegség, amelynek egyik oka biológiai természetű, a másik a kemoterápiás beavatkozásokkal szembeni relatív rezisztencia. Ezen túlmenően a KRAS-mutáns tüdőrákok, a RAS-mutáns vastagbélrákokhoz hasonlóan, rezisztensek

1. táblázat. A CAP/IASLC/AMP, az ESMO és az NCCN legfontosabb ajánlásai a nem kissejtes tüdőrák molekuláris diagnosztikus vizsgálatairól (8, 15, 16)

	IASLC	ESMO	NCCN
Melyik szövettani típusú tüdőrákot javasolt aktiváló EGFR-mutációra és ALK-génátrendeződésre vizsgálni?	Az összes adnecarcinómát és az adenocarcinoma-komponenst tartalmazó kevert típusú tüdődagaganatokat. Amennyiben az adenocarcinoma szövettani típust nem lehet egyértelműen kizárni, akkor a laphámsejtes és egyes esetekben (fiatal, korábban nem dohányzó beteg) a kissejtes tüdőrák vizsgálata is hasznos lehet.	Az összes előrehaladott, nem laphámsejtes szövettani típusú nem kissejtes tüdőrákot. Nem javasolt egyértelműen laphámsejtes carcinómában, kivéve a korábban soha/keveset (<15 doboz évente) dohányzó betegeknél.	Válogatott nem kissejtes tüdőrákos betegeknél javasolt, pl.: adenocarcinoma szövettani típus.
Mikor javasolt az EGFR-aktiváló mutációt vagy az ALK-génátrendeződést vizsgálni?	Az EGFR- és az ALK-vizsgálatokat párhuzamosan javasolt elvégezni.	Az EGFR- és az ALK-vizsgálatokat párhuzamosan javasolt elvégezni.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.
Rutinszerű tesztelés (reflex testing)	Javasolt.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.
Leletmegfordulási idő	Az eredménynek 2 héten belül (10 munkanap) elérhetőnek kell lennie.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.
Hogyan javasolt az aktiváló EGFR-mutációt vizsgálni?	Bármelyik validált diagnosztikus eljárás megfelelő. Az IHC és a kópiaszám-analízis (FISH vagy CISH) nem javasolt az EGFR-TKI terápiára alkalmas betegek kiválasztásában.	Bármelyik, kellő szenzitivitású eljárás megfelelő, amennyiben az összes releváns mutációt vizsgálja.	DNS-mutációanalízis javasolt.
Hogyan javasolt a minták előkészítése EGFR-aktiváló mutáció vizsgálatára?	PCR-vizsgálatra formalinban fixált és paraffinba ágyazott, vagy friss fagyasztott/alkoholban fixált minta javasolt. A savas vagy nehézfémfixálás, valamint a dekalcifikálás kerülendő. Citológiai minták szintén alkalmasak (bár a sejtblokk előnyösebb, mint a kenet).	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.
Hogyan javasolt az ALK-génátrendeződést vizsgálni?	FISH javasolt; IHC: validált IHC-tesztet lehet alkalmazni a FISH megerősítő vizsgálat előtt. RT-PCR: nem javasolt a FISH alternatívájaként.	FISH: standard vizsgálat az ALK-inhibitor terápiára való betegkiválasztásban. IHC: Alkalmazható lehet az ALK FISH-vizsgálatra való előszűrésben, de elsődleges vizsgálatként az ALK-inhibitor terápiára való betegkiválasztásban nem javasolt. RT-PCR: A megfelelő fúziós géneket vizsgálja, a minta minőségének biztosítása nehéz.	Jelenleg a FISH-vizsgálat a standard. IHC és RT-PCR értékelés alatt.
Hogyan kell az EGFR és az ALK diagnosztikus tesztek validálási?	A validáláskor ugyanazokat az irányelveket kell követni, mint más molekuláris vizsgálatok esetében, illetve a FISH-teszteknél.	Az eljárást belsőleg és külsőleg is validálni kell.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.
Hogyan kell a minőségbiztosítást megtartani?	Ugyanazokat a minőségbiztosítási eljárásrendeket kell követni, mint más laboratóriumi vizsgálat esetében.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.	Nincsen egyértelmű ajánlás erre vonatkozóan.

az EGFR-gátló terápiákkal szemben. A KRAS-mutáció kimutatására is direkt vagy új generációs szekvenálási technikákat alkalmaznak, amelyekkel szemben támasztott minőségi követelmények megegyeznek a vastagbélrák diagnosztikájában alkalmazottakkal.

4. Molekuláris diagnosztika génmutációk/átrendeződések vizsgálatára NSCLC-ben

EGFR- és ALK-pozitív tüdőrákokban a személyre szabott terápiás lehetőségek megjelenése vezetett ahhoz, hogy több szervezet is ajánlást adott ki a molekuláris diagnosztikáról, köztük a European Society for Medical Oncology (ESMO), a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) és az IASLC. Ezek az ajánlások klinikai és módszertani ajánlásokat/iránymutatásokat tartalmaznak a molekuláris diagnosztikáról, vagy a tüdőrák kezelésének részeként, vagy csak önmagukban, mint diagnosztikus eljárások a tüdőrák molekuláris altípusainak vizsgálatára. Hazánkban az érintett szakmai kollégiumok készítettek ajánlást (17).

4.1. KONSZENZUSAJÁNLÁS AZ NSCLC MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKÁJÁBAN

Több szakértői ajánlás létezik jelenleg is, ezek közé tartozik az ESMO, az NCCN és a College of American Pathologists (CAP), az IASLC és az Association for Molecular Pathology (AMP) közös ajánlása (CAP/IASLC/AMP) (8, 15, 18). Több országnak létezik saját irányelve az EGFR és az ALK diagnosztikájával kapcsolatban. A molekuláris diagnosztikára vonatkozó ajánlások többsége a következő kérdéseket járja körül:

- Mikor kell az NSCLC-mintákat tesztelni, milyen típusú mintákra van szükség, melyik betegcsoportban javasolt tesztelni?
- Hogyan javasolt az EGFR-mutációt vizsgálni?
- Hogyan javasolt az ALK-génátrendeződést vizsgálni?
- Szükséges ezeket a tesztek rutinszerűen elvégezni NSCLC-ben?
- Hogyan javasolt ezeket a vizsgálatokat kivitelezni és a leghatékonyabban elvégezni?

Annak ellenére, hogy megfelelő ajánlásokat tartalmaznak ezek az irányelvek, még sincs egyértelmű egyetértés/konszenzus közöttük. Az egyes irányelvek összehasonlítása az 1. táblázatban található.

Általánosságban elmondható, hogy jelenleg csak az aktív EGFR-mutáció és az ALK-génátrendeződés vizsgálata javasolt, a többi gén tesztelésére vonatkozóan nem rendelkezünk elegendő evidenciával, valamint jelenleg nincsen engedélyezett terápia más génmutációk fennállása esetén. A CAP/IASLC/AMP (19) irányelve tűnik az elérhető leg-átfogóbbnak, melynek adoptálása/átvétele erősen ajánlott más irányelvekbe (8). Javasolt, hogy az olvasó az alkalmaz-

ható ajánlások közül a legújabb verziót tekintse át – ami a helyileg elérhető molekuláris diagnosztikus vizsgálatokról szóló ajánlásoktól is függ – arra vonatkozóan, hogy melyik beteget, mikor és milyen elfogadott módszerrel javasolt vizsgálni.

Az EGFR-mutáció vizsgálatával kapcsolatban az egyik kérdés, hogy a rutinszerű, minden betegre kiterjedő szűrés (reflex testing) egyrészt megvalósítható-e, másrészt megéri-e, vagyis javítja-e a betegek életkilátásait anélkül, hogy az eredmény megérkezéséig, és így a terápia megkezdéséig eltelt idő kedvezőtlen hatásokkal járna (20). Nemrégiben számos vizsgálat arra a következtetésre jutott, hogy az EGFR-reflex tesztelése kivitelezhető, és javíthatja a klinikai kimenetelt (20). Az irányelvek által mind az EGFR-mutáció, mind az ALK-génátrendeződés rutinszerű vizsgálata javasolt az előrehaladott állapotú adenocarcinomás betegeknek, függetlenül a nemtől, rassztól, dohányzási anamnézistől vagy bármilyen más klinikai tényezőtől, mivel ez segíti a betegek célzott terápiához való hozzájutását (15). Az EGFR- és ALK-tesztek előnyben részesítendőek bármelyik másik molekuláris prediktív vizsgálatával szemben (15, 20).

Miután az NSCLC úgynevezett vezető (driver) génmutációi gyakorlatilag kizárják egymás előfordulását, a leggyakoribb génhiba elemzésével (KRAS) a betegek egy jelentős csoportjában nincsen szükség további molekuláris elemzésekre, ezért sok országban, bár önmagában nincsen direkt prediktív értéke, ezzel a teszttel kezdik a vizsgálatokat. Hazánkban EGFR-kináz-gátló törzskönyvezési okból ezen túlmenően is célszerű elvégezni a KRAS-mutáció elemzését vad típusú EGFR vagy ALK daganatokban is.

4.2. MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKUS TESZTEK: KIHÍVÁSOK A NAPI GYAKORLATBAN

Tüdőrákban átfogó irányelvek állnak rendelkezésre a molekuláris vizsgálatokkal kapcsolatban, de az ajánlások nem egybehangzóak, így a klinikusok számára nehézségekbe ütközhet az ajánlások gyakorlatban való alkalmazása. A betegkiválasztás, a molekuláris teszt elvégzésének időpontja, a minta minősége és elérhetősége, a molekuláris teszt minősége és megbízhatósága mind-mind kérdésként merülhetnek fel a mindennapi munka során (22).

4.2.1. MIKOR JAVASOLT A MOLEKULÁRIS TESZTEK ELVÉGZÉSE TÜDŐRÁKBAN?

A CAP/IASLC/AMP nemrégiben publikált irányelve átfogó ajánlásokat fogalmaz meg azzal kapcsolatban, hogy melyik beteget és mikor ajánlott vizsgálni, ezek az 1. táblázatban találhatóak.

4.2.2. A MINTAVÉTEL ÉS A MINTA MINŐSÉGE

A minta minősége kritikus kérdés a daganatok szövettani típusának meghatározásában, a nem megfelelő minőségű minta adenocarcinoma/NSCLC-NOS szövettan esetében a molekuláris diagnosztikus tesztek elvégzését megnehezítheti. Adatok utalnak arra, hogy a minták körülbelül 12%-a vagy nem megfelelő minőségű, vagy el sem jut a patológiai laborba, és a mintákban előforduló nem malignus szövetek jelenléte csökkentheti a molekuláris diagnosztikus tesztek pontosságát (23–25).

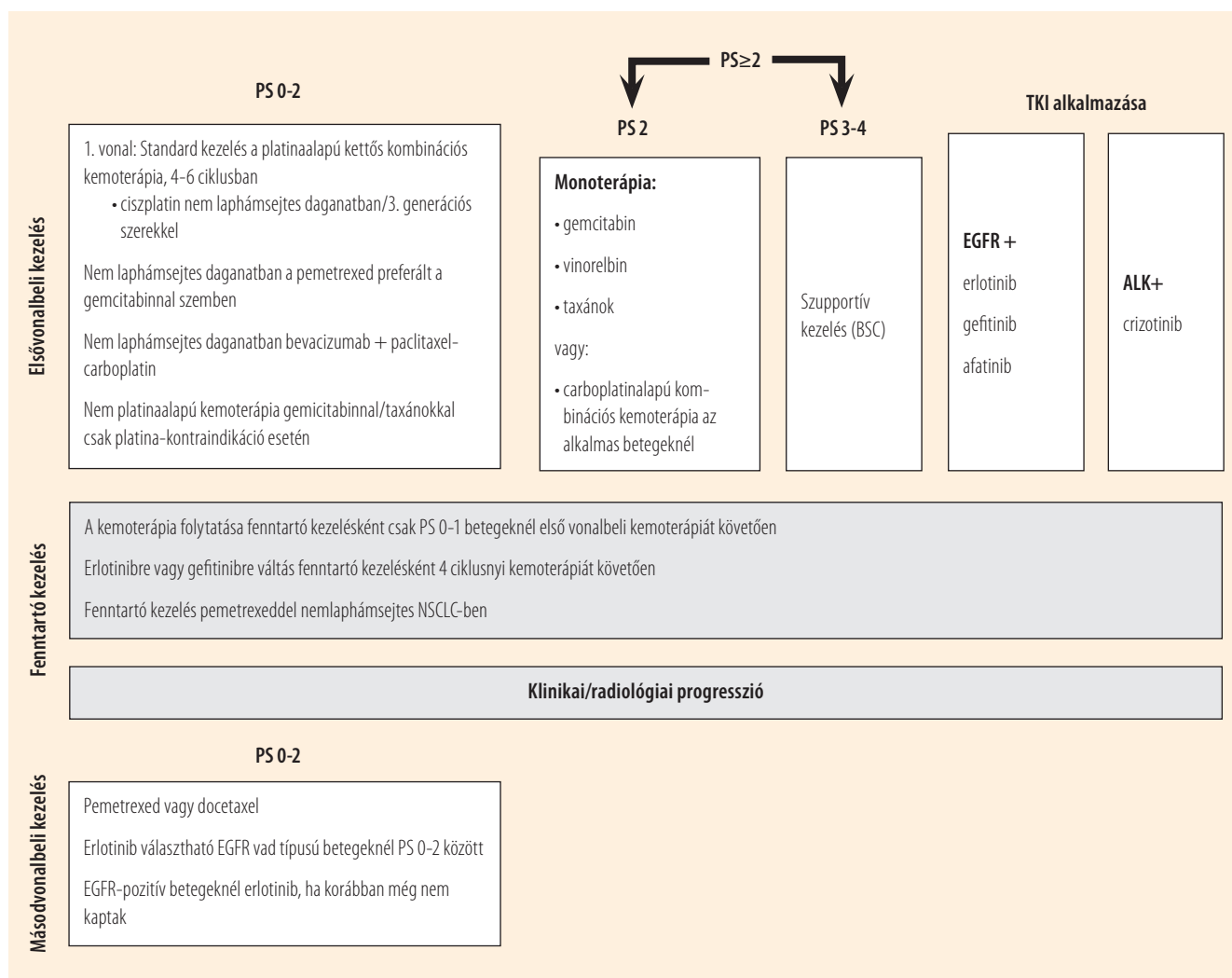
A tumorok heterogenitása szintén befolyással lehet a tesztek eredményeire. Fontos figyelembe venni, hogy a biopsziás minták vajon reprezentatívnak tekinthetőek-e a primer tumorra nézve, és azt is, hogy szükség van-e ismételt mintavételre metasztázisok megjelenésekor (a legmegfelelőbb és frissebb molekuláris tumorprofil meghatározása miatt). Ez

utóbbi szempont különösen az alkalmazott terápiára való rezisztencia kialakulásának megítélésében lehet fontos (25).

A minta minőségét a szövet „életkora” (a frissen vett, nem fagyasztott minták jobbak) és a fixálás technikája is befolyásolja (16, 26, 27). A módszertanilag nem megfelelő fixálás, például nem puffertolt formalin alkalmazása vagy nem megfelelő fixálási idő jelentősen ronthatják a minta minőségét. Különösen a mintavétel és a fixálás között eltelt idő okozhat problémát, melyre a patológusnak kevés ráhatása van (26, 27).

Molekuláris diagnosztikus vizsgálatra sebészeti reszekciós, biopsziás vagy citológiai mintákból készített sejtblokkok használhatóak (amennyiben a minta egyáltalán alkalmas erre) (16). Megjegyzendő, hogy a citológiai kenetek EGFR- és KRAS-mutáció vizsgálatára alkalmasak, de nemzetközi ajánlások nem javasolják az ALK-génhibák tesztelésére.

1. ábra. A European Society for Medical Oncology ajánlása a IV-es stádiumú nem kissejtes tüdőrák kezelésre vonatkozóan (8)



4.2.3. A TESZTEKHEZ VALÓ HOZZÁFÉRÉS ÉS MEGBÍZHATÓSÁGUK

A molekuláris diagnosztikus tesztekhez való hozzáférés és ezek megbízhatósága igen fontos kérdések. Az ALK FISH breakapart tesztet már beépítették az NSCLC diagnosztikus algoritmusába (16). Mégis, sok patológiai laboratóriumban nem áll rendelkezésre az ALK FISH-teszt, amit az alacsony esetszámhoz képest magas „kiépítési” költségek indokolhatnak. Ezen felül az ALK FISH-vizsgálat értékelése nem egyszerű, és sok laborban nem áll rendelkezésre megfelelő szaktudás az elvégzéséhez (22). Ezekre a problémákra egyik megoldás a centralizált patológiai laboratóriumok felállítása lehet (22).

Az ALK IHC-teszteknek szintén lehet létjogosultságuk NSCLC-ben, különösen, mint „szűrő módszer” használatosak (8, 15). Ugyanakkor az eredmény minősége az alkalmazott módszertől és az értékelő gyakorlottságától is függ (16). A minőség javítását szolgálja a dolgozók továbbképzése és a standard eljárások bevezetése a helyi patológiai laborban, a régióban vagy egy országban. Ezen felül az ALK-ellenes antitest megválasztása is rendkívüli jelentőséggel bír. Egy nemrégiben közzétett tanulmány szerint az ALK-génátrendeződés kimutatására a két elsődlegesen javasolt antitest az 5A4 klón monoklonális ALK-ellenes antitest (Novocastra) és a D5F3 klón monoklonális ALK-ellenes antitest (Ventana) mind lymphoma, mind tüdő-adenocarcinoma esetében (28). Ugyanez az elemzés rávilágított arra is, hogy a Ventana D5F3 klón monoklonális ALK-ellenes antitestet használó Ready-To-Use rendszere volt a legmegbízhatóbb eljárás 95%-os megbízhatósággal (28). Ezen felül ez D5F3 klón monoklonális antitest szoros korrelációt mutat az ALK FISH-teszttel (95%-os specificitás). Akár az ALK IHC-, akár az ALK FISH-teszteket alkalmazzák, javasolt a patológiai laborok részvétele minőségbiztosítási programokban a megfelelő és optimális vizsgálati eljárás biztosítása érdekében (29).

4.2.4. A MINŐSÉGBIZTOSÍTÁSI PROGRAMOK SZEREPE

A minőségbiztosítási programok által nyújtott akkreditáció elengedhetetlen az orvosi laboratóriumok standardoknak való megfelelésének biztosításában; az eljárásoknak standardizálnak, az eredményeknek konzisztensnek kell lenniük, és az eljárásokban részt vevő partnerek megfelelő kommunikációja is szükséges. Európában számos országban működik saját akkreditációs szerv, mely a patológiai laborok minőségének kialakításában és monitorozásában vesz részt (28). Ezeknek a többsége az ISO 15189:2013 Orvosi Laboratóriumok Irányelvében lefektetett minőségi követelményekből és kompetenciákból építkezik. Az akkreditációt a laboratóriumi tesztek finanszírozásának előfeltételként is alkalmazhatja a biztosító, mint például hazánk-

ban is. Habár az akkreditáció önkéntes, de ennek megléte a finanszírozásnak mindenképpen feltétele. Ezen túlmenően a molekuláris diagnosztikai központoknak folyamatos nemzetközi külső minőségbiztosítási ellenőrzéseken kell részt venniük.

NEM KISSEJTES TÜDŐRÁK KEZELÉSE: AZ IRÁNYELVEK ÖSSZEGZÉSE

A klinikai irányelvek fontos, evidenciákon alapuló (evidence-based) forrásai a mindennapi terápiás döntéseknek. Számos terápiás irányelvet publikáltak, közöttük az ESMO és az NCCN irányelvét (8, 18). Az ESMO jelenlegi irányelve az előrehaladott, IV-es stádiumú NSCLC terápiájában a következő szempontok figyelembevételét javasolja: a daganat szövettani típusa és molekuláris altípusa, a beteg életkora, általános állapota (performance status), társbetegségei és preferenciái. Ideális esetben egy multidiszciplináris onkológiai munkacsoport alakítja ki a terápiás döntést. Szisztémás terápiát minden IV-es stádiumú, 0–2 közötti performance státuszú betegnek fel kell ajánlani. Az ESMO NSCLC-re vonatkozó irányelvét az 1. ábra foglalja össze (8).

5. Célzott terápia nem kissejtes tüdőrákban – hazai gyakorlat

5.1. EPIDERMÁLIS NÖVEKEDÉSI FAKTOR TIROZINKINÁZ-GÁTLÓ VEGYÜLETEK (EGFR-TKI)

A gefitinib és az erlotinib aktiváló EGFR-mutáció esetén első vonalban, illetőleg, ha a beteg korábban nem kapott EGFR-TKI-t, akkor minden vonalban adható és finanszírozott, ritka mutációs típusok esetén is adenocarcinómában. Az afatinib engedélyezett EGFR-mutáns adenocarcinómában, de jelenleg még nem finanszírozott kezelés hazánkban. KRAS vad típusú daganatban az erlotinib másod- és többedvonalon adható és finanszírozott. Ebben az indikációban nem feltétlenül kell meghatározni az EGFR-mutáció fennállását, illetőleg a KRAS-mutáció jelenléte minden egyéb EGFR-TKI kezelés lehetőségét kizárja a hazai gyakorlat alapján. Az erlotinib „váltott fenntartó” kezelés semmilyen formája sem finanszírozott hazánkban nem kissejtes tüdőrák esetén.

5.2. ALK-GÁTLÓ VEGYÜLETEK

A crizotinib ALK-transzlokáció esetén másod-, illetőleg többedvonalon adható, de jelenleg nem finanszírozott terápiás lehetőség hazánkban. Azonban az eddigi gyakorlat alapján minden ALK-mutáns beteg hozzájut finanszírozottan a crizotinibkezeléshez a fenti indikációban egyedi méltányosság alapján. Második generációs ALK-gátló nem finanszírozott hazánkban.

6. Multidiszciplináris onkológiai munkacsoportok szerepe NSCLC-ben

A rosszindulatú daganatos betegségek kezelése komplex, sok tényező és terápiás lehetőség figyelembevételét igényli. A daganatos betegségek diagnosztikájában és a kezelésben a multidiszciplináris hozzáállás abban segíti a kezelőorvost, hogy a terápia megtervezésében és kivitelezésében más területek specialistáit is be lehessen vonni (30). A multidiszciplináris onkológiai munkacsoportok működése számos országban a napi rutin része. Egy közlemény tanulságai szerint az Egyesült Királyságban az onkoteamek jelentősen nagyobb szerephez jutottak egy évtized leforgása alatt, részvételük a daganatos betegek menedzselésében 20%-ról 80%-ra nőtt (31). Az onkológiai munkacsoportok felállítását több irányelv javasolja (18). A multidiszciplináris csapat tagjai onkológusok, intervenció radiológusok, sebészek, patológusok, daganatos betegek ellátásában részt vevő nővérek, és – a daganat típusától függően – további szakorvosok legyenek (30). Tüdőrák esetében a pulmonológusok játszanak kulcsszerepet a daganat menedzselésében, és nemcsak a helyi/intézeti multidiszciplináris onkoteammal való szoros együttműködésük, de országos vagy regionális szervekkel és társaságokkal való kapcsolattartás is javasolt (32, 33). A tüdőrákos betegek kezelése bizonyos esetekben egyszerű, de a bonyolultabb eseteknél az onkoteamek lehetőséget nyújtanak az eset áttekintésére/konzultálására, szakértői vélemények megalkotására és az evidenciákon alapuló terápiás javaslat meghozására, mindez valószínűleg magasabb színvonalú betegellátást eredményez. Egyes intézetekben végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az onkoteam munkája kedvezően befolyásolja a betegek menedzselését (34, 35).

6.1. Az onkológiai munkacsoportok működésének gátjai

A multidiszciplináris onkoteamek hasznosak a betegek ellátásának szempontjából, de fontos, hogy megfelelően működjenek (30). Ebből a szempontból a legfontosabb a jó eset-előkészítés, az ülések megfelelő felépítése és hatékony levezetése, és a tagok közötti érdemi kommunikáció megléte. Földrajzi tényezők is befolyással lehetnek a működésre, például kisebb települések kórházaiban forráshiánnyal és kisebb szakmai tapasztalattal szembesülhetnek a csapatok. Ilyen esetekben „virtuális” onkoteamek (videokonferencia) megszervezése segíthet (30).

A jó minőségű irányelvek felhasználásával a klinikai kimenetel javulhat, mivel ezek a rutin gyakorlatra vonatkozóan is specifikus iránymutatást nyújtanak (30). A multidiszciplináris hozzáállást a legtöbb irányelv javasolja, köztük az ESMO és az NCCN is. Ezek egyértelműen ajánlják, hogy a terápiás döntés egy multidiszciplináris onkológiai csoport

javaslata alapján szülessen meg (8, 18). A multidiszciplináris hozzáállásnak a nem kissejtes tüdőrákok molekuláris diagnosztikájában is jelentős szerepe van. A különböző tudományterületek bevonásával biztosítható, hogy a minta „útja” megfelelő legyen, vagyis minden „állomáson” szakmailag megfelelően járjanak el: megfelelően történjen a mintavétel és -előkészítés, a molekuláris diagnosztikus vizsgálatot validált laborban végezzék. Az NSCLC pontos molekuláris diagnosztikai vizsgálata révén a betegek a számukra legmegfelelőbb terápiához tudnak hozzájutni.

IRODALOM

- Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 23:8081–8092, 2005
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350:2129–2139, 2004
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361:947–957, 2009
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13:239–246, 2012
- Ahn MJ, Kim SW, Cho BC, et al. Phase II study of Afatinib as third-line treatment for patients in Korea with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer harboring wild-type EGFR. *Oncologist* 19:702–703, 2014
- Ulivi P, Zoli W, Capelli L, et al. Target therapy in NSCLC patients: Relevant clinical agents and tumour molecular characterisation. *Mol Clin Oncol* 1:575–581, 2013
- Ellison G, Zhu G, Moulis A, et al. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol* 66:79–89, 2013
- Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 25(Suppl 3):iii27–iii39, 2014
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 448:561–566, 2007
- Camidge DR, Kono SA, Flacco A, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res* 16:5581–5590, 2010
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 27:4247–4253, 2009
- Choi YL, Takeuchi K, Soda M, et al. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 68:4971–4976, 2008
- Iwama E, Okamoto I, Harada T, et al. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in rearrangement-positive lung cancer. *Onco Targets Ther* 7:375–385, 2014
- Wynes MW, Sholl LM, Dietel M, et al. An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J Thorac Oncol* 9:631–638, 2014
- Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase

- inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 15:415–453, 2013
16. International Association for the Study of Lung Cancer IASLC Atlas of ALK testing in lung cancer: IASLC Press; 2013. https://issuu.com/iaslcl/docs/alk_atlas_final_hi-res_09.23.13_1_/3?e=10238868/6033718
 17. Ostoros Gy, Bajcsay A, Balikó Z, et al. A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei. *Magy Onkol* 56:114–132, 2012
 18. National Cancer Care Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Non-Small Cell Lung Cancer. 2013
 19. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 8:823–859, 2013
 20. Mino-Kenudson M, Mark EJ. Reflex testing for epidermal growth factor receptor mutation and anaplastic lymphoma kinase fluorescence in situ hybridization in non-small cell lung cancer. *Arch Pathol Lab Med* 135:655–664, 2011
 21. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. *Virchows Arch* 461:245–257, 2012
 22. Cooper W, Fox S, O'Toole S, et al. National Working Group Meeting on ALK diagnostics in lung cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 10(Suppl 2):11–17, 2014
 23. Ellis PM, Verma S, Sehdev S, et al. Challenges to implementation of an epidermal growth factor receptor testing strategy for non-small-cell lung cancer in a publicly funded health care system. *J Thorac Oncol* 8:1136–1141, 2013
 24. Kamel-Reid S, Chong G, Ionescu DN, et al. EGFR tyrosine kinase mutation testing in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol* 19:e67–74, 2012
 25. Korpanty G, Leighl N. Challenges in NSCLC molecular testing: Barriers to implementation. *OE* 11:8–10, 2012
 26. Atkins D, Reiffen KA, Tegtmeier CL, et al. Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 52:893–901, 2004
 27. Werner M, Chott A, Fabiano A, Battifora H. Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol* 24:1016–1019, 2000
 28. NordicQC. Lung Anaplastic Lymphoma Kinase (lu-ALK). 201 http://www.nordiqc.org/Run-39-B16-H4/Assessment/Run39_ALK.pdf.
 29. Zima T. Special issue: Quality in laboratory diagnostics: from theory to practice. *Biochem Med* 20:215–220, 2010
 30. El Saghir NS, Keating NL, Carlson RW, et al. Tumor boards: optimizing the structure and improving efficiency of multidisciplinary management of patients with cancer worldwide. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e461–465
 31. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 7:935–943, 2006
 32. Gaga M, Sculier JP, Rabe KF. Pulmonologists and lung cancer: pivotal role in multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 42:1183–1185, 2013
 33. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: the role of the pulmonologist in the diagnosis and management of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 188:503–507, 2013
 34. Cohen P, Tan AL, Penman A. The multidisciplinary tumor conference in gynecologic oncology--does it alter management? *Int J Gynecol Cancer* 19:1470–1472, 2009
 35. Newman EA, Guest AB, Helvie MA, et al. Changes in surgical management resulting from case review at a breast cancer multidisciplinary tumor board. *Cancer* 107:2346–2351, 2006