

Prognostické a prediktivní testování v onkogynekologii

Pavel Dundr

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze



Molekulární testování v gynekopatologii

- diagnostika
- prognostický význam
- prediktivní testování
- screening hereditárních nádorových syndromů
 - Lynchův syndrom

Rekurentní molekulární aberace u mezenchymálních nádorů

- potenciální terapeutické cíle
 - NTRK fúze
 - ALK fúze (zánětlivý myofibroblastický sarkom)
 - mutace TSC1 a TSC2 (PEComy typu B; mTOR inhibitory)

Molekulární klasifikace AGCT

- mutace FOXL2
- prognostický význam

Hereditární nádorové syndromy

Syndrom	Gen(y)	Incidence	Léze v oblasti ženského genitálu	Celoživotní (kumulativní) riziko vzniku nádoru*		
Hereditární karcinom prsu a ovaria	BRCA1 BRCA2	1:800	High grade serózní karcinom Endometroidní a světlobuněčný karcinom (vzácně)	39–75 % (BRCA1) 11–34 % (BRCA2)		
Lynchův syndrom		1:370–2000	Endometrioidní karcinom Světlobuněčný karcinom Smíšené karcinomy			
	OC			EC	CRC	
	MLH1			35 %	40 %	50 %
	MSH2			55 %	48 %	44 %
	MSH6			8–10 %	12,5 %	4,5 %
	PMS2 MLH3 EPCAM					
Syndrom predispozice k maligním rabdoidním nádorům	SMARCB1 (85-95 %) SMARCA4 (5-15 %) nádory ovaria: 95 % SMARCA4	odhad 1: 2 mil.	Malobuněčný karcinom ovaria, hyperkalcemický typ	NA		
Cowdenův syndrom	PTEN (80 %) PIK3CA AKT1 SEC23B hypermetylace KLLN	1:200000	Endometroidní karcinom (G1) Vzácně jiný typ	5–28 %		
Komplex tuberózní sklerózy	TSC1 (protein: hamartin) TSC2 (protein: tuberin)	1:6000–10000	PECom Extrapulmonární lymfangioleiomyomatóza	Pro nádory ženského genitálu NA		
DICER1 syndrom	DICER1	1:10600	Nádor ovaria ze Sertoliho-Leydigových buněk Embryonální rabdomyosarkom děložního hrdla Endometroidní karcinom (?)	Jakýkoliv nádor 20 %		
Syndrom névoidního bazocelulárního karcinomu	PTCH1 PTCH2 SUZU	1:50000-150000	Ovariální fibrom	20 %		
Von Hippelova-Lindauova choroba	VHL		Světlobuněčný papilární cystadenom širokého děložního vazů			
Peutz-Jeghersův syndrom	STK11 (75-95 %)	1:8300-200000	Gastrický typ mucinózního adenokarcinomu (děložní hrdlo) Sex cord nádor s anulárními tubuly (ovarium) Nádor ze Sertoliho buněk (ovarium) Mucinózní metaplazie (mnohotná)	Ovarium 21 % Cervix 10 % Jakákoliv gynekologická malignita 13-18 %		
Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu	FH	NA	Leiomyomy dělohy	15 % karcinom ledviny		

Hereditární nádorové syndromy

Syndrom	Gen(y)	Prevalence	Léze v oblasti ženského genitálu	Celoživotní (kumulativní) riziko vzniku nádoru*
Hereditární karcinom prsu a ovaria	BRCA1 BRCA2	1:800	High grade serózní karcinom Endometroidní a světlobuněčný karcinom (vzácně)	39–75 % (BRCA1) 11–34 % (BRCA2)
Lynchův syndrom	OC EC CRC MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 MLH3 EPCAM	1:370–2000	Endometrioidní karcinom Světlobuněčný karcinom Smíšené karcinomy	OC EC CRC MLH1 MSH2 MSH6 PMS2 MLH3 EPCAM
Syndrom predispozice k maligním rabdoidním nádorům	SMARCA4 (5-15 %)	odhad 1: 2 mil.	Malobuněčný karcinom ovaria, hyperkalcemický typ	NA
Cowdenův syndrom	PTEN (80 %) PIK3CA AKT1 SEC23B hypermetylace KLLN	1:200000	Endometroidní karcinom (G1) Vzácně jiný typ	5–28 %
Komplex tuberózní sklerózy	TSC1 (protein: hamartin) TSC2 (protein: tuberin)	1:6000–10000	PECom Extrapulmonární lymfangioleiomyomatóza	Pro nádory ženského genitálu NA
DICER1 syndrom	DICER1	1:10600	Nádor ovaria ze Sertoliho-Leydigových buněk Embryonální rabdomyosarkom děložního hrdla Endometroidní karcinom (?)	Jakýkoliv nádor 20 %
Syndrom névoidního bazocelulárního karcinomu	PTCH1 PTCH2 SUZU	1:50000-150000	Ovariální fibrom	20 %
Von Hippelova-Lindauova choroba	VHL		Světlobuněčný papilární cystadenom širokého děložního vazů	
Peutz-Jeghersův syndrom	STK11 (75-95 %)	1:8300-200000	Gastrický typ mucinózního adenokarcinomu (děložní hrdlo) Sex cord nádor s anulárními tubuly (ovarium) Nádor ze Sertoliho buněk (ovarium) Mucinózní metaplazie (mnohotná)	Ovarium 21 % Cervix 10 % Jakákoliv gynekologická malignita 13-18 %
Syndrom hereditární leiomyomatózy a renálního karcinomu	FH	NA	Leiomyomy dělohy	15 % karcinom ledviny

Prognostické a prediktivní testování v gynekopatologii

1. Testování mikrosatelitové instability
2. Komplexní molekulární klasifikace karcinomu endometria
3. Vyšetřování mutací genů BRCA1/2 u karcinomu ovaria

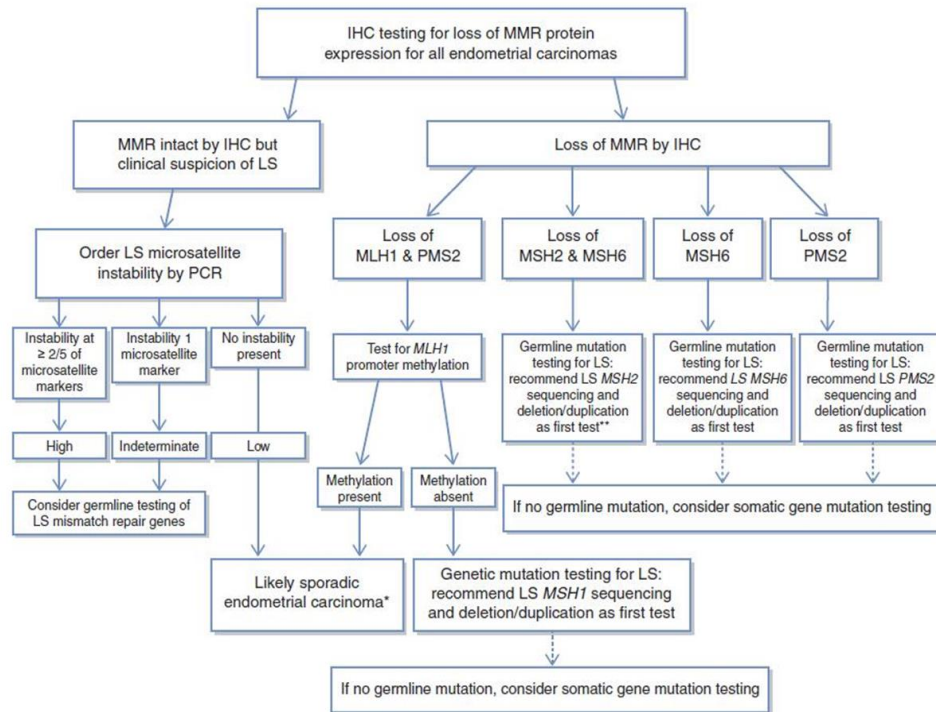
Testování mikrosatelitové instability

1. Screening Lynchova syndromu
 - v ČR aktuálně neprobíhá
2. Prediktivní význam
 - imunoterapie
3. Prognostický (prediktivní) význam
 - součást komplexního molekulárního testování karcinomu endometria

Testování mikrosatelitové instability

1. Screening Lynchova syndromu

- v ČR aktuálně neprobíhá



■ Karcinom endometria

- NCCN, ISgyP, ESGO/ESTRO/ESP: automatické testování (jsou-li zdroje..)
- preferenčně definitivní resekát
- IHC metody (ve srovnání s fragmentační analýzou lépe detekují abnormality MSH6 a PMS2)

■ Karcinom ovaria

- plošný screening není doporučován (nízká výtežnost)
- selekce na podkladě histologického typu (endometroidní, světlobuněčný) a věku (není přesně stanoven, obecně < 50 let)

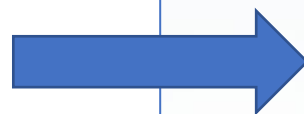
Testování mikrosatelitové instability

1. Screening Lynchova syndromu

- v ČR aktuálně neprobíhá

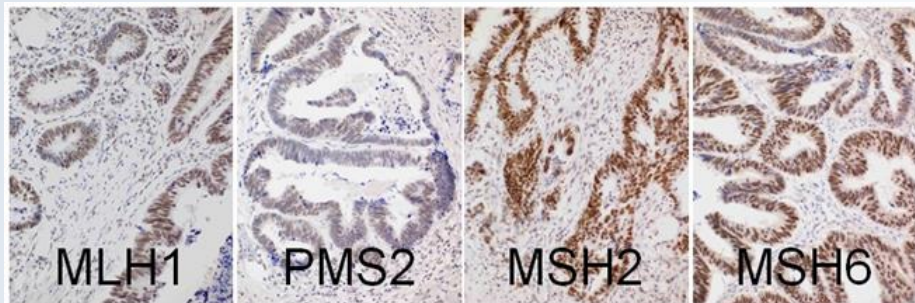
2. Prediktivní význam

- imunoterapie



- MSI-H/dMMR byl první prediktor imunoterapie schválený FDA bez ohledu na typ nádoru (pembrolizumab)
- TMB (červen 2020) – další prediktor imunoterapie schválený FDA bez ohledu na typ nádoru (pembrolizumab)
 - TMB-H (≥ 10 mutací / megabázi)

Testování mikrosatelitové instability



Vysoký stupeň mikrosatelitové nestability	MSI-H (MSI-high)	při polymorfismu u 2 a více zkoumaných markerů
Nízký stupeň mikrosatelitové nestability	MSI-L (MSI-low)	polymorfismus u jednoho mikrosatelitového markeru
Stabilní mikrosatelity	MSS	všechny markery stabilní

■ Imunohistochemická vyšetření

- MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 (nebo pouze PMS2 a MSH6)
- v případě ztráty exprese 1 či 2 proteinů – dMMR (deficientní MMR)
- V případě potřeby nutné vyšetřit metylaci MLH1

■ Hodnocení instability mikrosatelitů

- PCR, Sanger
- MSI-H (MSI-L nemá jednoznačný klinický význam)

■ Hodnocení aberací metodou NGS

- mutace příslušných genů
- nastavení algoritmů umožňujících detekci MSI

Testování mikrosatelitové instability

1. Screening Lynchova syndromu
 - v ČR v uvedené podobě neprobíhá
2. Prediktivní význam
 - imunoterapie
3. Prognostický (prediktivní) význam
 - součást komplexního molekulárního testování karcinomu endometria



Komplexní testování

- mutace
 - POLE
 - CTNN1B
 - TP53
- MSI
- významná LVSI
- exprese L1-CAM

Komplexní molekulární testování – karcinomy endometria

- rozdílné spektrum mutací mezi SC a high grade EC
- pomocné v rámci diagnostiky u případů s nejednoznačnou morfologií a imunofenotypem
- existují případy sporné i na molekulární úrovni, s překryvnými aberacemi

Endometroidní karcinom	Serózní karcinom
PTEN 77 %	TP53 91 %
PIK3CA 53 %	PIK3CA 42 %
PIK3R1 37 %	PPP2R1A 37 %
CTNNB1 36 %	FBXW7 30 %
ARID1A 35 %	TAF-1 30 %
KRAS 24 %	CHD4 16 %
CTCF 20 %	CSMD3 12 %
RPL22 12 %	COLA11 12 %
TP53 11 %	PRPF18 7 %
FGFR2 11 %	SPOP 7%
ARID5B 11 %	FGFR2 7 %
POLE 6 %	ARID1A 7 %

Serózní karcinom vs. EEC

Molekulární profilování (24 případů)

■ Endometroidní karcinom

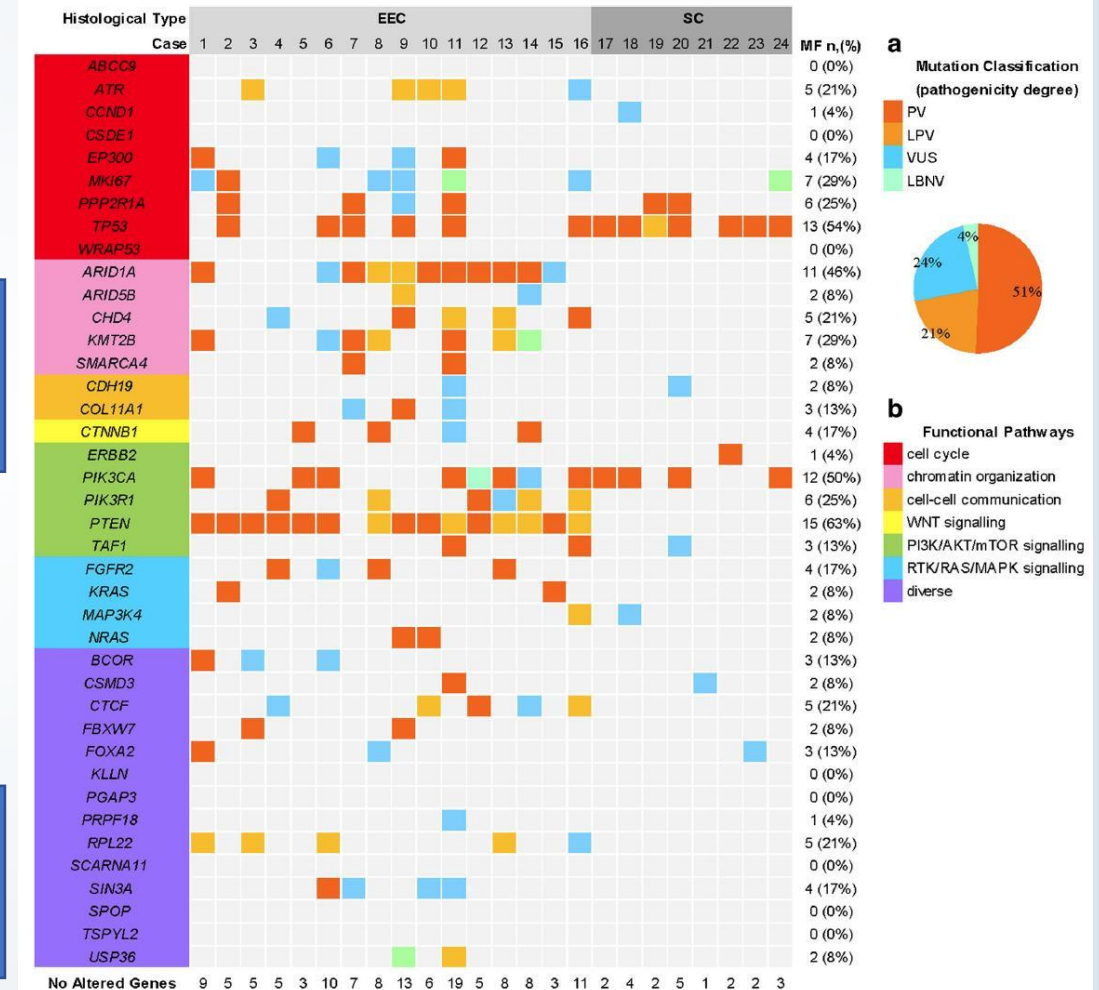
- PTEN 93,7 %
- ARID1A 68,7 %
- PIK3CA 50 %
- KMT2B 43,7 %
- TP53 37 %

EC: koexistence mut PTEN,
ARID1A, KMT2B

■ Serózní karcinom

- TP53 87,5 %
- PIK3CA 50 %
- PPP2R1A 25 %

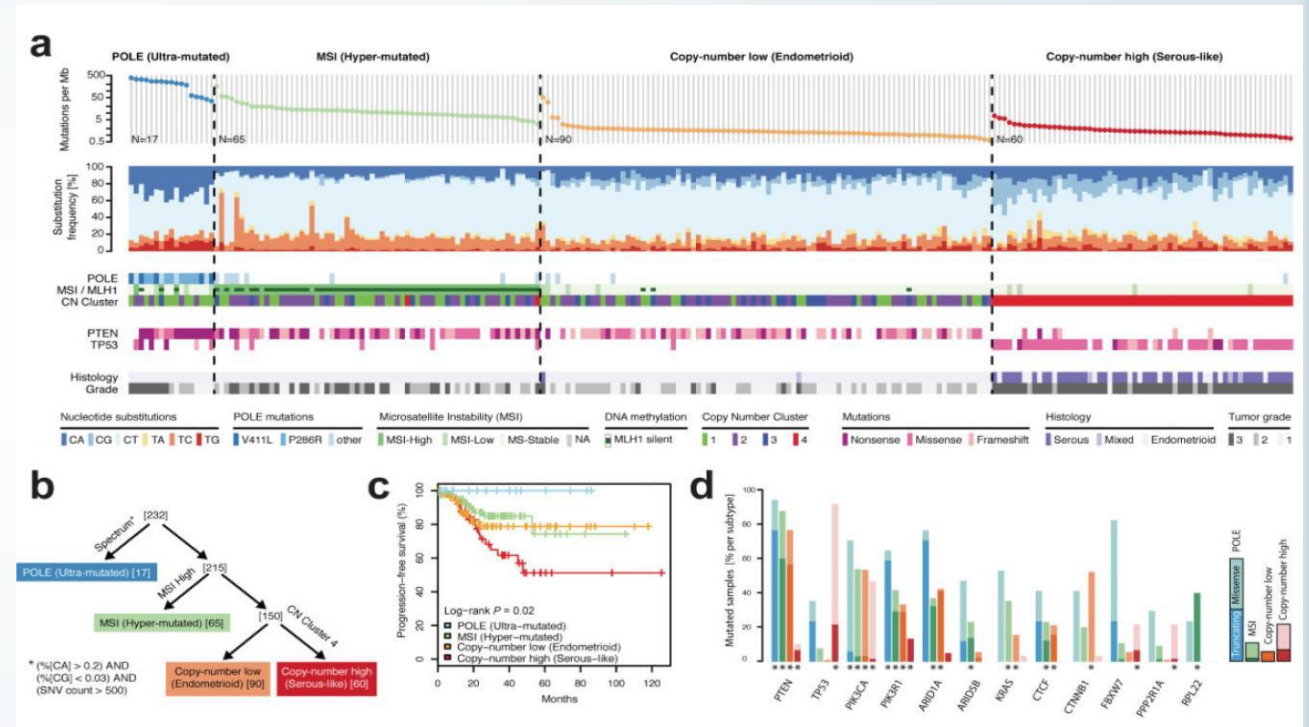
SC: TP53 + absence mut v
PTEN, ARID1A, KMT2B



Molekulární testování – endometroidní karcinomy endometria

4 molekulární subtypy:

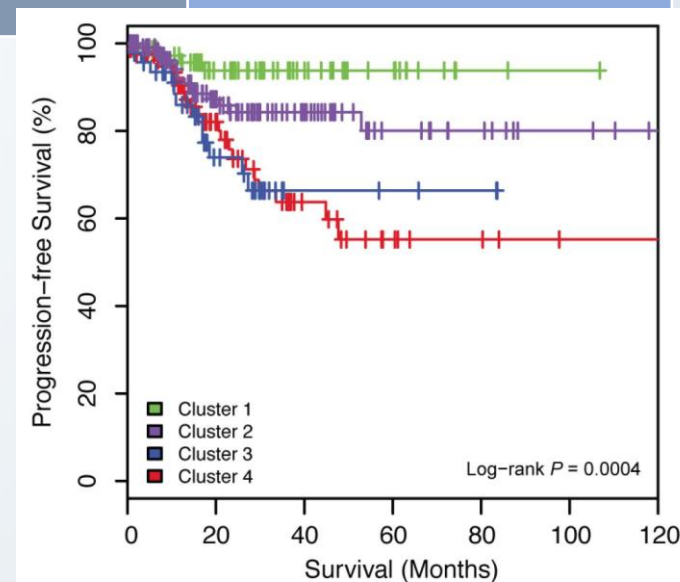
- POLE ultramutovaný (asi 8-12 %)
- MSI (MMR-deficientní EC) (asi 30-40 %)
- NSMP (no specific molecular profile; copy number low) (asi 30 %)
- p53-mutovaný (copy number high; "serous-like") (asi 10-20 %)



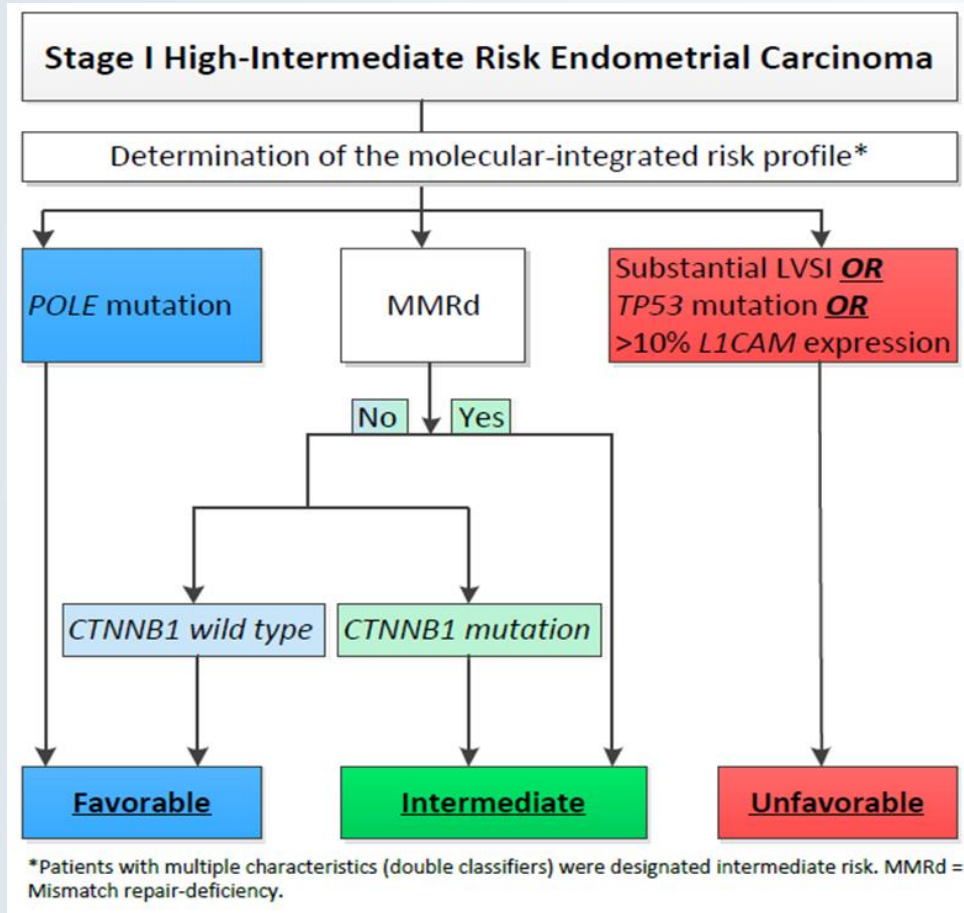
Molekulární testování endometroidního karcinomu endometria - doporučení ISGyP

POLE mutace	POLE- ultramutovaný EC	dobrá prognóza
POLE-wt, p53-wt, MSI	MSI EC (MMR-deficientní EC) (hypermutovaný)	intermediální prognóza
POLE-wt, p53-wt, MSS	NSMP EC (no specific molecular profile) EC s nízkým počtem aberací ("copy number low")	dobrá / intermediální prognóza
POLE-wt, p53-mut, MSS	P53 mutovaný EC Serous-like (EC s vysokým počtem aberací; "copy number high")	špatná prognóza

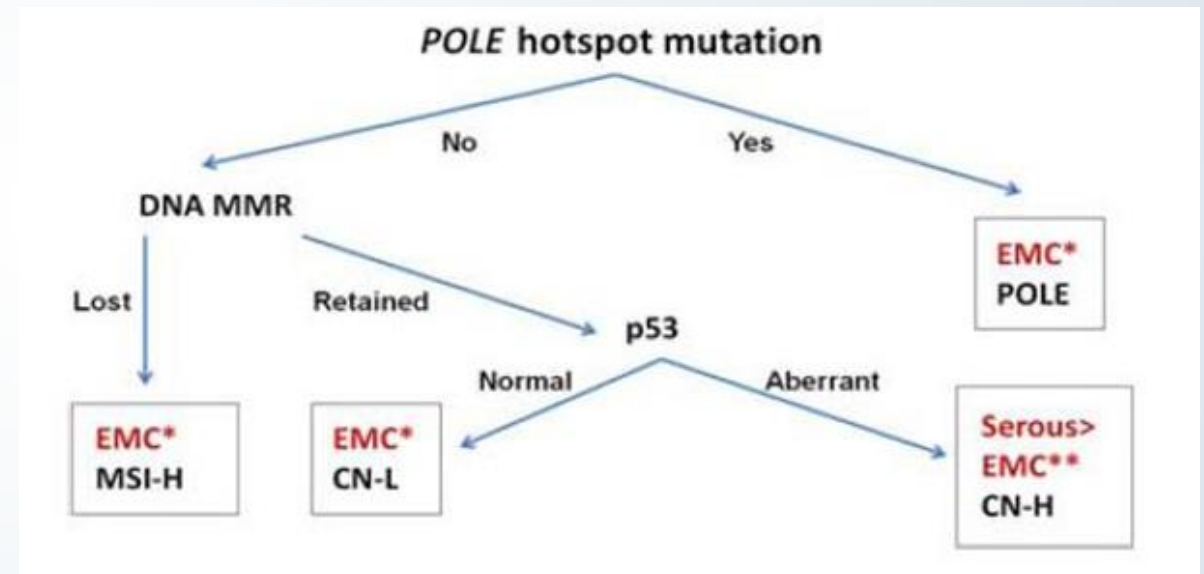
- molekulární testování (POLE mutace) - Sanger (hot-spots) nebo NGS
- IHC vyšetření:
 - p53
 - exprese MMR (stačí PMS2 a MSH6)
- akceptováno ve WHO klasifikaci 2020
- Doporučováno ISGyP, dle guideline ESGO/ESTRO/ESP
- (mutace CTNNB1 u "copy number low" - prognostický význam)



Molekulární testování EC - algoritmy



Algoritmus PORTEC



Algoritmus ISGyP

Molekulární testování (TCGA subtypy)

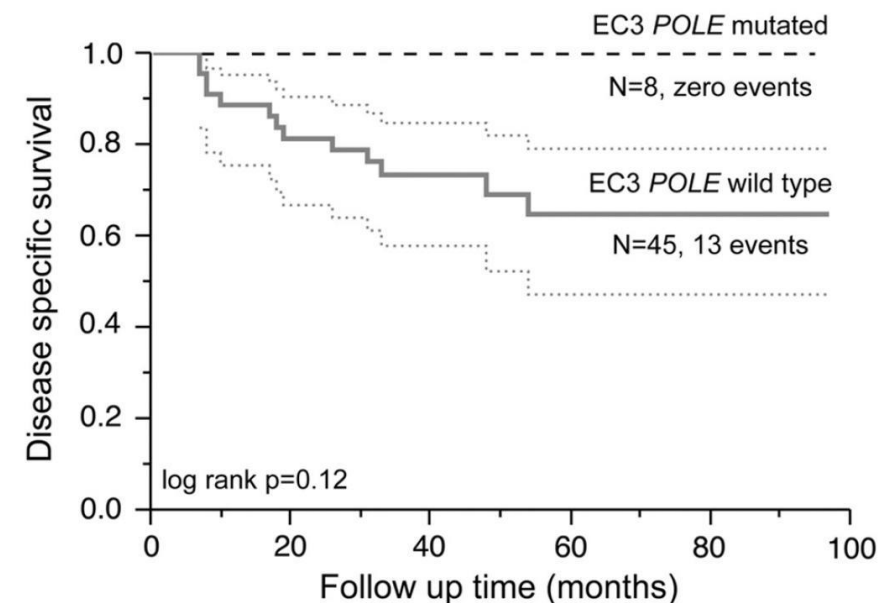
- dle některých názorů nahradí morfologickou typizaci karcinomů endometria (?!)

ALE:

- nejsou nastavené úhradové mechanismy
- metodika není dostupná ve všech laboratořích
- některé nádory mají intermediální rysy ("double mutant") – někdy vyčleňovány jako samostatná kategorie

Grading nemá význam pro:

- POLE ultramutated
 - bez ohledu na grade dobrá prognóza
- copy number high
 - z definice high risk nádorů



Testování somatických mutací BRCA 1/2

BRCA1/2 – karcinomy ovaria, naše pracoviště

Dle dohody s plátcí – lze:

- od roku 2018 u pacientek s karcinomem ovaria
- od roku 2020 u pacientů s karcinomem pankreatu

Biopstická laboratoř, Plzeň (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Fingerlandův ústav patologie, Hradec Králové (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Referenční laboratoř LF UP, Olomouc (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)

Patologicko-anatomické odd., MOÚ Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Ústav patol. a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2*)

Ústav patologie, 1. LF UK a VFN, Praha (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF, BRCA1/2)

Odd. patologie, Thomayerova nemocnice, Praha (RAS, EGFR, ALK, BRAF)

AeskuLab Patologie (HER2)

FN Brno (HER2, RAS, EGFR, ALK, BRAF)

Laboratoře Agel, Nový Jičín (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF, BRCA1/2)

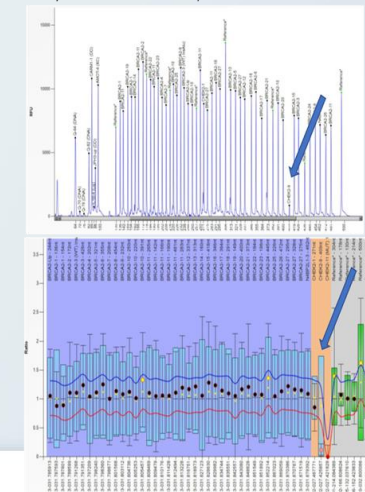
CGB Ostrava (HER2, RAS, ALK, EGFR, BRAF)

	Celkem	NEIze	Úspěšné	Mutace celkem	BRCA1 mut	BRCA2 mut	MLPA	mut %
2018	2	0	2	1	1	0	NA	50
2019	42	1	41	8	4	4	0	19,5
2020	60	6	54	9	6	1	2	16,7

BRCA1/2 – další indikace

- 2018 – 0
- 2019 – 1 x karcinom pankreatu
- 2020 – 4 x karcinom pankreatu (wt)
1 x prostata (BRCA wt, mutace ATM)

MLPA BRCA2/CHEK2 testing from FFPE tissue (Evaluated using Coffalyser.Net software v.140721) – detected deletion of ex 9 in CHEK2



Poruchy homologní rekombinace (HRD) u karcinomu ovaria

- BRCA1/2 mutace (germinální, somatické)
- methylace promotoru BRCA1
- mutations (germinální, somatické) nebo epigenetické modifikace dalších genů „HR pathway“
- "BRCA-ness" fenotyp

Poruchy homologní rekombinace (HRD) u karcinomu ovaria

- BRCA1/2 mutace (germinální, somatické)
- methylace promotoru BRCA1
- mutations (germinální, somatické) nebo epigenetické modifikace dalších genů „HR pathway“

- "BRCA-ness" fenotyp

Možnosti testování HRD

1. testování germinálních mutací genů účastnících se procesu homologní rekombinace
2. testování somatických mutací genů účastnících se procesu homologní rekombinace
3. testování genomické instability sekundární HRD
 - loss of heterozygosity (LOH)
 - telomeric allelic imbalance (TAI)
 - large-scale transitions (LST)

Poruchy homologní rekombinace (HRD) u karcinomu ovaria

- BRCA1/2 mutace (germinální, somatické)
- methylace promotoru BRCA1
- mutations (germinální, somatické) nebo epigenetické modifikace dalších genů „HR pathway“

Hlavní limitace funkčních testů:

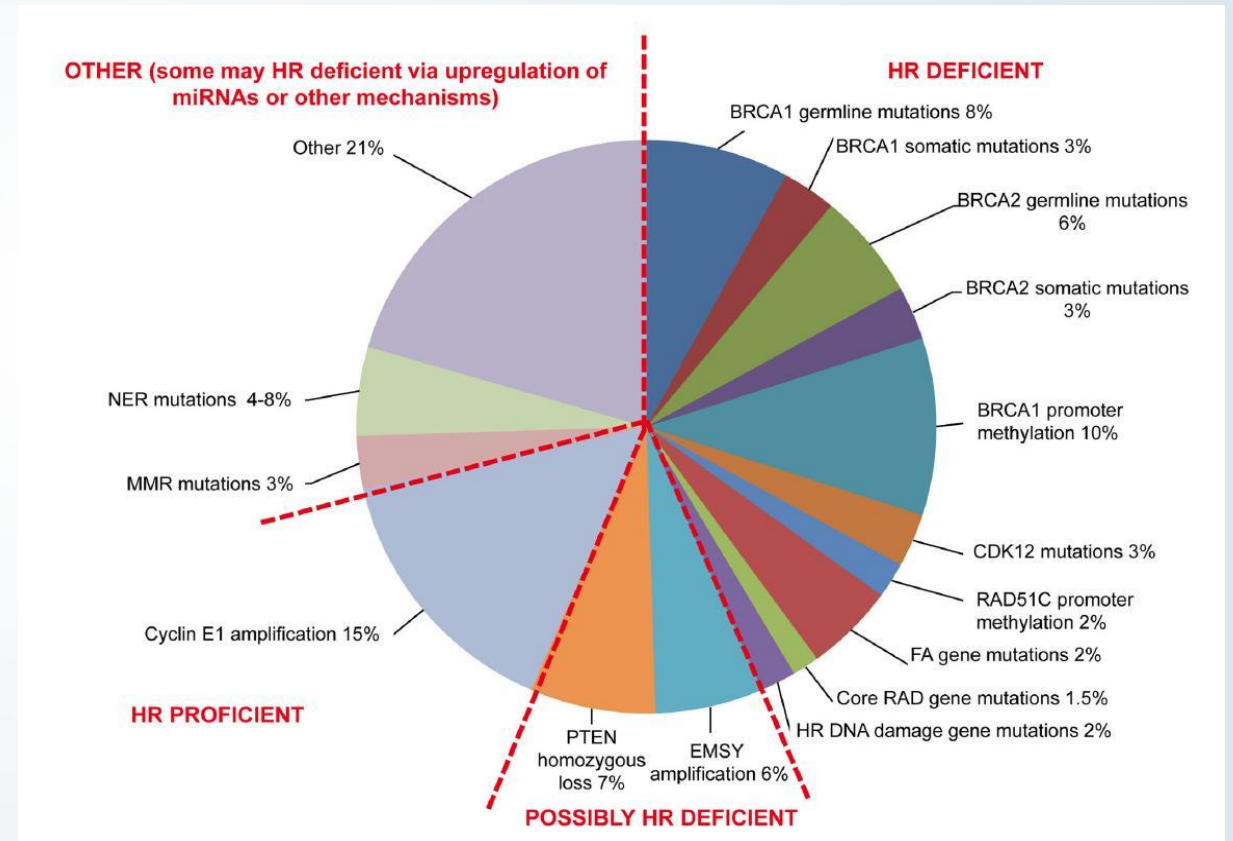
- nedetekují reverzi HRD (BRCA1/2 reverzní mutace)
- kumulativní defekty nádorového genomu související s původní HRD nejsou reverzibilní

Možnosti testování HRD

1. testování germinálních mutací genů účastnících se procesu homologní rekombinace
2. testování somatických mutací genů účastnících se procesu homologní rekombinace
3. testování genomické instability sekundární HRD
 - loss of heterozygosity (LOH)
 - telomeric allelic imbalance (TAI)
 - large-scale transitions (LST)

Homologní rekombinace

Gen		Frekvence	40,50%
gBRCA1		8% (9%)	
gBRCA2		3%	
sBRCA1		6% (8%)	
sBRCA2		3%	
BRCA1 promoter methylation		10%	
CDK12		3%	
RAD51C promoter methylation		2%	
FA genes	PALB2	2%	
	FANCA		
	FANCL		
	FANCI		
	FANCC		
Core HR RAD genes	RAD50	1,50%	
	RAD51		
	RAD51C		
	RAD54L		
DNA damage response genes	ATM	2%	
	ATR		
	CHEK1		
	CHEK2		
EMSY amplification		6%	13%
PTEN homozygous loss		7%	



NGS – naše pracoviště

ABL1	DICER1	HDAC2	NBN	ROS1	BRIP1	FGF10	KMT2C	PMS2	TET2
ABL2	DNMT3A	HGF	NCOA4	RRM1	BTK	FGF14	KMT2D	POLD1	TGFBR2
AKT1	DPYD	HIST1H3B	NF1	RUNX1	C11orf30	FGF19	KRAS	POLE	TOP1
AKT2	EGFR	HMGA2	NF2	RUNX1T1	CCDC6	FGF23	LYN	POLQ	TOP2A
AKT3	ELK1	HNF1A	NFKBIA	SDHA	CCND1	FGF3	LZTR1	POT1	TOPBP1
ALK	EML4	HNF1B	NKX2-1	SDHB	CCND2	FGF4	MAP2K1	PPM1D	TP53
APC	EPHA3	HRAS	NOTCH1	SDHC	CCND3	FGF6	MAP2K2	PPP2R1A	TPM3
AR	EPHA5	CHD2	NOTCH2	SDHD	CCNE1	FGFR1	MAP2K4	PPP2R2A	TSC1
ARAF	EPHA7	CHD4	NOTCH3	SF3B1	CD274	FGFR2	MAP3K1	PPP6C	TSC2
ARID1A	EPHB1	CHEK1	NPM1	SLC29A1	CD79A	FGFR3	MAPK1	PRKAR1A	U2AF1
ARID1B	ERBB2	CHEK2	NRAS	SMAD2	CD79B	FGFR4	MAPK3	PRKCI	UGT1A1 p
ARID2	ERBB3	IDH1	NT5C2	SMAD3	CDA	FH	MCL1	PRKDC	UIMC1
ATM	ERBB4	IDH2	NT5C3A	SMAD4	CDH1	FOXL2	MDC1	PTEN	VEGFA
ATR	ERCC3	IGF1R	NT5C3B	SMARCA4	CDK12	FOXP1	MDM2	PTCH1	VHL
ATRX	ERG	IGF2	NT5E	SMARCB1	CDK4	GATA1	MDM4	QKI	WISP3
AURKA	ESR1	IKZF1	NTRK1	SMO	CDK6	GATA2	MED12	RAD50	WRN
AURKB	ESR2	IRF2	NTRK2	SOX10	CDK8	GATA3	MEN1	RAD51	WT1
B2M	EZH2	IRF4	NTRK3	SOX2	CDKN1A	GATA4	MET	RAD51AP1	XPO1
BAP1	F11R	IRS2	PAK3	SOX9	CDKN1B	GATA6	MITF	RAD51B	ZBTB2
BARD1	FAM175A	JAK1	PALB2	SPEN	CDKN2A	GNA11	MLH1	RAD51C	ZNF217
BCL2	FAM46C	JAK2	PARD3	SPTA1	CDKN2B	GNA13	MLH3	RAD51D	ZNF703
BCL2L1	FANCA	JAK3	PAX5	SRC	CDKN2C	GNAQ	MPL	RAD54B	
BCL2L2	FANCB	JUN	PDGFRA	STAT3	CLTC	GNAS	MRE11A	RAD54L	
BCL6	FANCC	KAT6A	PDGFRB	STAT4	CREBBP	GRB2	MSH2	RAF1	
BIRC5	FANCD2	KDM5A	PDK1	STK11	CTNNA1	GRIN2A	MSH6	RARA	
BIRC5 p	FANCE	KDM6A	PIK3C2B	SUFU	CTNNB1	GRM3	mTOR	RB1	
BLM	FANCF	KDR	PIK3CA	SYK	CYP19A1	GSK3B	MUTYH	REBP8	
BRAF	FANCG	KEAP1	PIK3CB	TAF1	DAXX	H2AFX	MYC	RET	
BRCA1	FANCI	KIF5B	PIK3CG	TBX3	DCK	H3F3A	MYCL	RICTOR	
BRCA2	FANCL	KIT	PIK3R1	TERT	DCTD	H3F3B	MYCN	RIT1	
BRD4	FBXW7	KMT2A	PIK3R2	TERT p	DDR2	H3F3C	NACC2	RNF8	

In-house panel (DNA) („rutinní“)

- 300 genů
- 944 kbp / 765 kbp kódující sekvence
- Mutační load (TMB)
- MSI
- Genové přestavby (z DNA)

26 genů HRR

ABL2	CCNE1	EML4	FOXP01	INPP4A	MSH2	PHOX2B	RFC4	TEK
ABRAXAS2	CD22	EP300	FOX1P	INPP4B	MSH3	PIK3C2B	RHBD2F	TELO2
ACVR1	CD274 (PD-1)	EPCAM	FRS2	INSR	MSH5	PIK3C2G	RHEB	TERF2
ACVR1B	CD276	EPHA3	FUBP1	IRF2	MSH6	PIK3C3	RHOA	TERT
ACVR2A	CD70	EPHA5	FYN	IRF4	MSR1	PIK3CA	RICTOR	TERT p.
ADGRA2	CD74	EPHA7	GABRA6	IRS1	MST1	PIK3CB	RIT1	TE11
AIP	CD79A	EPHB1	GADD45A	IRS2	MST1R	PIK3CD	RNF146	TE22
AJUBA	CD79B	EPHB4	GATA1	JAK1	MTAP	PIK3CG	RNF168	TFE3
AKT1	CD79B	EPHB6	GATA2	JAK2	MTDH	PIK3R1	RNF43	TFRC
AKT2	CD79B	EPHB6	GATA2	JAK2	MTDH	PIK3R1	RNF43	TFRC
AKT3	CDK73	EPHX1	GATA3	JAK3	mTOR	PIK3R2	RNF8	TGFBR1
ALK	CDK4	ERBB3	GEN1	JUN	MYB	PLA2G2A	RPL22	TJP1
ALOX12B	CDK6	ERBB4	GID4	KAT5	MYC	PLCG2	RPL5	TLR2
AMER1	CDK8	ERCC1	GLI1	KAT6A	MYCL	PLK2	RP56KA4	TLR4
ANKRD11	CDKN1A	ERCC2	GNA11	KCNJ5	MYCN	PMAIP1	RP56KB1	TMEM127
ANKRD26	CDKN1B	ERCC3	GNA13	KDM5A	MYD88	PMS1	RP56KB2	TMPRSS2
APC	CDKN1C	ERCC4	GNAQ	KDM5C	MYO1D	PMS2	RPTOR	TNFAIP3
APEX1	CDKN2A	ERCC5	GNAS	KDM6A	NAB2	PNRC1	RUNX1	TNFRSF14
AR	CDKN2B	ERCC6	GPC3	KDR	NACC2	POLB	RUNX1T1	TOP1
ARAF	CDKN2C	ERG	GPS2	KEAP1	NAT1	POLD1	RYBP	TOP2A
ARFRP1	CEBPA	ERRF1	GRB2	KEL	NAV3	POLE	SDHA	TOPBP1
ARHGAP35	CENPA	ESR1	GRB7	KIF5B	NBN	POLQ	SDHAF2	TP53
ARID1A	CEP57	ESR2	GREM1	KIT	NCAM1	POT1	SDHB	TP53BP1
ARID1B	CFTR	ETS1	GRIN2A	KLIF4	NCOA3	PPARA	SDHC	TP63
ARID2	CIC	ETV1	GRM3	KLHL6	NCOA4	PPARD	SDHD	TPM3
ARID5B	CLSPN	ETV4	GSK3B	KMT2A	NCOR1	PPARG	SETBP1	TRAF2
ASXL1	CLTC	ETV5	H3F3A	KMT2B	NEGR1	PPM1D	SETD2	TRAF7
ASXL2	COP1	ETV6	H3F3B	KMT2C	NELFB	PPP2R1A	SETX	TRRAP
ATM	CREBBP	EWSR1	H3F3C	KMT2D	NF1	PPP2R2A	SFB31	TSC1
ATMIN	CRIPAK	EXO1	HDAC1	KRAS	NF2	PPP6C	SGK1	TSC2
ATR	CRKL	EXT1	HDAC2	LAMP1	NFE2L2	PRDM1	SH2B3	TSHR
ATRIP	CRLF2	EXT2	HELQ	LATS1	NFE2L3	PREX2	SH2D1A	TSHZ2
ATRX	CSF1R	EYA2	HGF	LATS2	NFKBIA	PRF1	SHPRH	TSHZ3
AURKA	CSF3R	EZH2	HIST1H1C	LIFR	NFKBIZ	PRKAR1A	SHQ1	TSZH1
AURKB	CSNK1A1	F11R	HIST1H2BD	LIG1	NHEJ1	PRKC1	SIN3A	TWIST1
AXIN1	CSNK1D	FAAP24	HIST1H3A	LIG3	NKX2-1	PRKDC	SLIT2	TWIST2
AXIN2	CSNK1E	FAM175A	HIST1H3B	LIG4	NKX3-1	PRKN	SLX4	TYRO3
AXL	CTCF	FAM46C	HIST1H3C	LMO1	NOTCH1	PRSS8	SMAD2	UZAF1
B2M	CTLA4	FAN1	HIST1H3D	LRIG1	NOTCH2	PRX	SMAD3	UZAF1 p.
B4GALT3	CTNNA1	FANCA	HIST1H3E	LRP1B	NOTCH3	PTEN	SMAD4	UBE2A
BABAM1	CTNNB1	FANCB	HIST1H3F	LRRK2	NOTCH4	PTCH1	SMARCA4	UBE2B
BABAM2	CUL3	FANCC	HIST1H3G	LTK	NPM1	PTPN11	SMARCB1	UBE2I
BAP1	CUL4A	FANCD2	HIST1H3H	LYN	NRAS	PTPRD	SMARCD1	UBE2V2
BAR1	CUX1	FANCE	HIST1H3I	LZTR1	NRG1	PTPRO	SMARCE1	UBE4B
BB3	CWF19L2	FANCF	HIST1H3J	MAF	NSD1	PTPRS	SMC1A	UGT1A1
BCL10	CXCR4	FANCG	HIST2H3A	MAGI2	NSD2	PTPRT	SMC3	UIMC1
BCL2	CYLD	FANCI	HIST2H3C	MALT1	NSD3	PTTG2	SMO	USP9X
BCL2L1	CYP17A1	FANCL	HIST2H3D	MAP2K1	NT5C2	QKI	SNAI1	VEGFA
BCL2L11	CYP19A1	FANGM	HIST3H3	MAP2K2	NTRK1	RAB35	SNAI2	VEZF1
BCL2L2	DAXX	FAS	HLA-A	MAP2K4	NTRK2	RAC1	SNAI3	VHL
BCL6	DCLRE1C	FAT1	HLA-B	MAP3K1	NTRK3	RAD1	SNCAIP	VTCN1
BCOR	DCUN1D1	FBXW7	HLA-C	MAP3K13	NUP93	RAD17	SOCS1	WISP3
BCORL1	DDR2	FGF1	HMG2A	MAP3K14	NUTM1	RAD18	SOX10	WRN
BCR	DDR1	FGF10	HNF1A	MAP3K4	OGG1	RAD21	SOX17	WT1
BIRC3	DDR2	FGF12	HNF1B	MAPK1	P2RY8	RAD23B	SOX2	XIAP
BIRC5	DDX41	FGF14	HNRNPK	MAPK3	PAK1	RAD50	SOX9	XPA
BIRC5 p.	DHFR	FGF19	HOXB13	MAPK8IP1	PAK3	RAD51	SPEN	XPC
BLM	DHX15	FGF2	HRA5	MAX	PAK7	RAD51AP1	SPOP	XPO1
BMPRIA	DICER1	FGF23	HSD3B1	MCL1	PALB2	RAD51B	SPTA1	XRCC1
BRAF	DIS3	FGF3	HSP90AA1	MCPH1	PARD3	RAD51C	SRC	XRCC2
BRAP	DMC1	FGF4	HUS1	MDC1	PARP1	RAD51D	SRSF2	XRCC3
BRCA1	DNAJB1	FGF5	CHD2	MDM2	PARP2	RAD52	STAG1	XRCC4
BRCA2	DNAJC21	FGF6	CHD4	MDM4	PARP3	RAD54B	STAG2	XRCC5
BRCC3	DNMT1	FGF7	CHEK1	MECOM	PAX3	RAD54L	STAT3	XRCC6
BRD4	DNMT3A	FGF8	CHEK2	MED12	PAX5	RAD9A	STAT4	YAP1
BRIP1	DNMT3B	FGF9	ICOSLG	MEF2B	PAX7	RAF1	STAT5A	YES1
BTG1	DOT1L	FGFR1	ID3	MEN1	PAX8	RAINBP2	STAT5B	ZBTB2
BTG2	DPYD	FGFR2	IDH1	MERTK	PBRM1	RARA	STK11	ZBTB7A
BTK	E2F3	FGFR3	IDH2	MET	PCBP1	RASA1	STK40	ZEB1
BUB1B	EED	FGFR4	IFNGR1	MGA	PCNA	RB1	SUFU	ZEB2
C11orf30	EGFL7	FH	IGF1	MGMT	PD-1	RBBP8	SUZ12	ZFHX3
CALR	EGFR	FLCN	IGF1R	MITF	PD-L2	RBM10	SYK	ZNF217
CARD11	EGR3	FLI1	IGF2	MKKN1	PDGFRA	RECQL	TAF1	ZNF350
CASP8	EIF1AX	FLT1	IKBKE	MLH1	PDGFRB	RECQL4	TAZ	ZNF365
CBFB	EIF4A2	FLT3	IKZF1	MLH3	PDK1	RECQL5	TBL1XR1	ZNF703
CBL	EIF4E	FLT4	IL10	MLL3	PDPK1	REL	TBX3	ZRSR2
CCDC6	ELF3	FOXA1	IL7R	MMP8	PGR	RET	TCF3	
CCND1	ELK1	FOXA2	INH4	MPL	PHB	RFC1	TCF7L2	
CCND2	ELOC	FOXL2	INHBA	MRE11A	PHF6	RFC2	TCL1A	

NGS – naše pracoviště

In-house panel (DNA) („výzkumný“)

- 714 genů
- 2,235 kbp
- Mutační load (TMB)
- MSI
- Genové přestavby (z DNA)



33 genů HRR

Závěr

- Molekulární testování je v současné době u pacientek s gynekologickými nádory v určitých indikacích zcela zásadní (diagnostika, prognóza, predikce)
- Rutinně probíhá testování somatických mutací BRCA1/2 (od roku 2018)
- Testování MSI
 - s ohledem na možný screening Lynchova syndromu není v ČR situace dořešena
 - prognostický a prediktivní význam (!)
- (Komplexní) molekulární testování
 - mělo by být standardem zejména u endometroidních karcinomů grade 3 (high grade)
 - POLE ultramutované nádory významně lepší prognóza (bez ohledu na grade !)
- Diskuze na úrovni odborných společností:
 - indikace
 - algoritmy testování
 - úhradové mechanismy