

Tervishoiu toimetised



Geenitestid kasvajate ravivalikutes

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH50

Tartu Ülikool
2020

Raporti on koostanud:

Lona-Liisa Pruks, Tartu Ülikooli peremedit siini arst-resident

Triin Paabo, Tartu Ülikooli hematoloogia arst-resident

Jana Jaal, TÕ Kliinikumi radio- ja onkoterapia osakonna juhataja

Anu Planken, Põhja-Eesti Regionaalhaigla onkoloog

Tiina Kahre, TÕ Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse molekulaardiagnostika labori vanemarst

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Pruks L-L, Paabo T, Jaal J, Planken A, Kahre T, Kiivet R. Geenitestid kasvaja te ravivalikutes. TTH50. Tartu Ülikool: peremedit siini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

Geenitestid kasvaja te ravivalikutes:

ISBN 978-9985-4-1244-2 (trükis)

ISBN 978-9985-4-1245-9 (pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2020. aastal Eesti Haigekassa

Sisukord

Lühendid ja mõisted	3
Kokkuvõte.....	4
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	7
2. Metoodika.....	8
2.1. Raporti fookus.....	8
2.2. Tõenduspõhine informatsioon geenitestide kasuteguri kohta	9
3. Kasvajavastased ravimid, mille kasutamine eeldab geneetilist profileerimist	12
3.1. Monoklonaalsed antikehad (ATC grupp L01XC).....	13
3.2. Proteiini kinaasi inhibiitorid (ATC grupp L01XE).....	15
3.3. Teised kasvajavastased ravimid (ATC grupp L01XX).....	17
3.4. Kokkuvõte kasvajavastaste ravimite kasutusjuhenditest	18
3.5. Teised geenimuutuse olemasolu eeldavad ravivalikud	19
4. Soovitused rahvusvahelistes ravijuhendites geenitestide kohta	20
4.1. ESMO ja NCCNi ravijuhendite erinevused	20
4.2. ESMO soovitused NGS-paneeltesti tegemiseks metastaseerunud kasvajate korral.....	22
4.3. Kasvajad, mille korral soovitatakse paneeltesti tegemist	24
4.4. Ravijuhendite soovitused Eesti kontekstis.....	36
4.5. Seisukohad ravijuhendites paneeltestide eeliste kohta.....	37
4.6. Analüüsimaterjal.....	39
4.7. Geenitestide kulutõhusus	39
4.8. Kokkuvõte.....	40
5. Molekulaarse profileerimise ja sihtmärkravi kasutamine Eestis	42
5.1. Mitteväikerakk-kopsuvähk.....	42
5.2. Jämesoolevähk	44
5.3. Eesnäärmevähk.....	45
5.4. Kolangiokartsinoom.....	45
5.5. Munasarjavähk.....	45
5.6. Nahamelanoom	46
5.7. Kesknärvisüsteemi kasvajad	46
5.8. Lapseea pahaloolumulised kasvajad	47
5.9. Teadmata algkoldega kasvajad	48
5.10. Hematoloogiliste kasvajate käsitlemine Eestis	48

6. Kasutusel olevad paneeltestid ja Eesti kogemus.....	50
6.1. FoundationOne CDx ja FDA seisukoht.....	50
6.2. Oncomine Dx Target Test.....	51
6.3. IMPACT ja FDA seisukoht	52
6.4. Caris Molecular Intelligence ja NICE seisukoht.....	52
6.5. Illumina TruSight Oncology 500	53
6.6. Hematoloogilistele kasvajatele suunatud paneeltestid	54
6.7. Tegurid, mis mõjutavad paneeltesti valikut Eestis	56
7. Paneeltestide kasutuselevõtu mõju ravikindlustuse eelarvele	58
7.1. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide testimise seis Eestis	59
7.2. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide testimise maksumus	61
7.3. Jämesoolevähiga patsientide testimise seis Eestis.....	63
7.4. Jämesoolevähiga patsientide testimise maksumus	65
7.5. Paneeltestide kasutamise eelarvemõjud	66
8. Järeldused ja soovitused	69
Kasutatud kirjandus	73
Lisa 1. Lähteülesanne.....	87
Lisa 2. Lapseea pahaloolumulised kasvajakad	90
Lisa 3. Paikmed, kus geneetiline informatsioon ravivalikuid ei mõjuta	93
Lisa 4. Paikmed, kus paneeltestide kasutegur on vähene.....	98
Lisa 5. Geenitestid teiste vereloomehaiguste korral.....	104
Summary.....	105

Lühendid ja mõisted

EHK	– Eesti Haigekassa
ALK-positiivne	– kasvajarakkudes esineb ALK geeni translokatsioon.
EGFR-positiivne	– kasvajarakkudes esineb EGFRi geeni türosiinkinaasi aktiveeriv mutatsioon. EGFRi geen on olemas kõigis kasvajarakkudes ning testidega ei määrata mitte geeni olemasolu või puudumist, vaid mutatsiooni olemasolu ja tüüpe.
EMA	– ingl European Medicines Agency; Euroopa Ravimiamet.
ESMO	– ingl European Society for Medical Oncology; Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Selts.
iduliini mutatsioon	– mutatsioon, mis tekib organismi reproduktiivrakkudes (sugurakkude ehk idutee liinis) ning kandub edasi järglastele.
IHK	– ingl <i>immunohistochemistry</i> ; immunohistokeemia; mikroskoopiline uurimismeetod, kus koeproovis esinevate antigeenide määramiseks kasutatakse antikehi, millega on liidetud ensüümid, mis antigeeniga reageerimisel värvuvad.
MSI	– ingl <i>microsatellite instability</i> ; mikrosatelliitide ebastabiilsus; näitab vastuvõtlikkust immuunravile.
MVRKV	– mitteväikerakk-kopsuvähk. Histoloogilise klassifikatsiooni alusel on kopsuvähist 10–15% väikerakk-kopsuvähk ja 85–90% mitteväikerakk-kopsuvähk. Viimane jaotatakse omakorda kaheks peamiseks vormiks: adenokartsinoomiks ja lamerakuliseks kartsinoomiks, mida esineb võrdse sagedusega. [1]
NCCN	– ingl National Comprehensive Cancer Network; Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste ühine andmebaas.
NGS	– ingl <i>next-generation sequencing</i> ; järgmise põlvkonna sekveneerimine; paneelanalüüsi tegemise meetod, mis võimaldab analüüsida samal ajal muutusi mitmes geenis.
PCR	– ingl <i>polymerase chain reaction</i> ; polümeraasi ahelreaktsioon; meetod pärilikkusaine (DNA, RNA) järjestuse kordistamiseks.
somaatiline mutatsioon	– keharakkudes elu jooksul tekkiv mutatsioon, mis ei ole saadud vanematelt pärilikkuse teel.
TMB	– ingl <i>tumour mutational burden</i> ; kasvajakoe mutatsioonikoormus.

Kokkuvõte

Pahaloomuliste kasvaja käsitlemisel on tähtis osa geneetilisel informatsioonil. Geenimuutuste uurimiseks on kasutusel usaldusväärsed, eri meetoditel põhinevad üksiktestid. Muutuseid saab määrata kasvaja koeproovidest ja mõnel juhul verest, kuid üksiktestide järjestikuseks tegemiseks ei ole sageli piisavalt kasvajamaterjali. Seetõttu on välja töötatud paneeltestid, mis võimaldavad ühel ajal määrata muutuseid mitmes geenis.

Siinse raporti fookuses on hinnata soliidtuumoritele suunatud NGS-paneeltestide kasutegurit ja kulusid, mida kasutatakse sihtmärkravi suunamisel. Lühidalt on käsitletud ka hematoloogilisi kasvajaid ja neile suunatud paneeltestide. Raportis ei käsitleta geeniteste, mida kasutatakse diagnostikas või ennetuses või seni tervete isikute riskide hindamisel.

NB! Arvestades intensiivset geenitestide turundustegevust tuleb rõhutada, et tegu on täiendavate diagnostiliste vahenditega (ingl companion diagnostics), mis iseseisvalt ei määra raviotsuseid ega haigete prognoosi, vaid omavad tähendust ainult koos teiste uuringute tulemustega.

Paljude nüüdisaegsete bioloogiliste kasvajakasvatuste ravimite kasutamine eeldab, et teatakse kasvaja histoloogilist, molekulaarset ja/või geneetilist profiili, sest nende ravimite efektiivsus on tõendatud kliinilistes uuringutes ainult vastava profiiliga kasvajatega haigetel. Sellised sihtmärkravimid toimivad ainult kindlat tüüpi kasvajatele ja neid ei tohiks määrata ilma eelneva profileerimiseta. Mida harvem kindel kasvajatüüp ja geenimuutus esineb, seda kallimaks läheb testimise abil raviks sobivate haigete leidmine, kuid sihtmärkravimi määramine ilma testimiseta suurendab ravimikulusid ega taga efektiivsust.

Eesti ravimiregistris on taolisi sihtmärkravimeid 2020. aasta seisuga kokku 69. Eesti haigekassa tervishoiuteenuste loetelu R-koodiga ravimiteenuste ja soodusravimite loetelus on kokku 28 sihtmärkravimit, millel peab enne kasutamist olema ravimi toimet kinnitav tunnus kindlaks tehtud.

Kõikides sihtmärkravimite kasutusjuhendites rõhutatakse, et haigete profileerimiseks tohib kasutada ainult valideeritud teste. Teste peab hindama laboris, mis osaleb pidevalt testimiskvaliteedi tagamise välishindamise süsteemis.

Teaduskirjanduses sisuliselt puuduvad uuringud geenitestide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta, sest diagnostilised testid ja meetodid avaldavad tervisekasu ainult

koos järgneva ravitegevusega. Sellesuunalisi võrdlusuuringuid on kontrollitud tingimustes väga keeruline ellu viia, sest eri testide ja ravimeetodite kombinatsioone on väga palju.

Seetõttu ei ole konkreetsete geenitestide efektiivsuse ega kulutõhususe kohta avalikus teaberuumis piisavalt informatsiooni, et selle alusel neid võrrelda, ja kasutada tuleb kogemuspõhist teavet. Geenitestide kasuteguri kohta tõenduspõhise informatsiooni saamiseks tuginesime soovitudele rahvusvahelistes ravijuhendites.

Euroopa ja USA ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et peamiselt on paneeltestid näidustatud kaugelearenenud haigusega patsientidel, kellel muud ravivalikud on ammendunud ja kelle üldseisund võimaldab taluda edasist ravi. Ravijuhendites soovitatakse paneeltesti eelistada üksiktestide järjestikusele rakendamisele mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV), ägeda müeloidleukeemia ja müelofibroosi korral. Lisaks soovitatakse paneeltesti parema tundlikkuse pärast kroonilise müeloidleukeemia ja kroonilise lümfotsüüt leukeemia korral ning BRCA mutatsiooni määramiseks eesnäärme- ja munasarjavähi korral.

Kõigi võimalike käsitletud paikmete katmisel NGS-paneeltestiga oleks Eestis sihtrühma suurus maksimaalselt 1500 vähihaiget aastas. Eesti kolme suurema vähikeskuse (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaigla) andmetel on kopsuvähi (135 patsienti) ja jämesoolevähi (245 patsienti) testimise vajadus üksiktestide abil Eestis kaetud.

Eesti praktikat arvestades on kõige tõenäolisem kasu paneeltestidest metastaseerinud MVRKV adenokartsinoomiga patsientidel, et ühel ajal määrata EGFRi, ALK, ROS1 ja NTRK muutuste esinemist, sest neile on olemas sihtmärkravimid, millel on Eestis müügiluba. Paneeltesti määramise eelduseks peaks olema onkoloogilise konsiiliumi otsus. Konsiiliumi otsuse alusel võtaks haigekassa üle testi eest tasumise kohustuse.

Üksiktestide kasutamise korral on Eestis ühe MVRKV adenokartsinoomiga patsiendi täismahus geneetilise profileerimise kulu praeguse praktika alusel hinnangute kohaselt 422 eurot ja ühe jämesoolekasvajaga patsiendi profileerimise kulu 487 eurot. Ühe EGFR-positiivse MVRKV leidmise kulu on hinnangute kohaselt 1876 eurot ja ühe ALK-positiivse MVRKV leidmise kulu 3815 eurot.

Võrreldes üksiktestide kogumaksumusega on ühe patsiendi profileerimise kulud FoundationOne CDx paneeltesti abil 4–6 korda suuremad ja Illumina TruSight Oncology 500 paneeltesti kasutamisel 2–3 korda suuremad. Kui minna Eesti praeguselt

kopsuvähi ja jämesoolevähi geneetilise profileerimise praktikalt üle FoundationOne CDx testi kasutamisele, kaasneks sellega lisakulu ravikindlustuse eelarvele suurusjärgus 600 000 – 965 000 eurot mõlema paikme peale kokku. Illumina TruSight Oncology 500 kasutamisele üleminekuga kaasnev lisakulu oleks 258 000 – 366 000 eurot.

Alates 2018. aastast on paneeltesti kasutamine osa hematoloogiliste kasvajaite käsitlemise kliinilisest praktikast. Praegu katab kasutusel olev Illumina TruSight Myeloid geenipaneel Eesti täiskasvanute testimise vajaduse. Samas tuleb silmas pidada, et turule võivad tulla Eesti vajadustele veelgi paremini sobivad paneeltestid, mistõttu on tulevikus põhjendatud regulaarne alternatiivide kaalumise.

Paneeltesti tulemustega tuleks anda kaasa molekulaarse onkogeneetika nõukoja (ingl *molecular tumour board*) tõenduspõhised ja tänapäevastatud ravisoovitused. Paneeltestide kasutegurit suurendaks info kliiniliste uuringute kohta ja nendes osalemist koordineeriva Eesti oma võrgustiku olemasolu. Turul olevate paneeltestide valik aina laieneb, mistõttu kajastab raport vaid praegust olukorda. Lähitulevikus võivad paneeltestide hinnad, kasutegur ja näidustused palju muutuda.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Geneetiline informatsioon on pahaloomuliste kasvaja ennetamisel, diagnostikas ja ravis väga tähenduslik ning selles valdkonnas arendatakse ja pakutakse uusi geneetilisi teste üha kiirenevas tempos.

Siinse raporti fookuses on hinnata nende geenitestide kasutegurit ja kulusid, mida kasutatakse pahaloomuliste kasvaja sihtmärkravi suunamisel. Eritähelepanu pööratakse seejuures küsimusele, milline lisaväärtus on n-ö paneeltestidel, mis võimaldavad ühel ajal määrata paljude geenimuutuste olemasolu. Taotlusi selliste paneeltestide kandmiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu esitatakse üha enam.

Raporti lähteülesandest (vt lisa 1) tulenevad uurimisküsimused, millele vastused esitatakse, on järgmised:

1. Milliseid geeniteste soovitatakse kasutada kasvaja ravivalikuteks Euroopas ja USAs?
2. Milliste kasvaja ja ravimite puhul soovitatakse kasutada NGS-teste?
3. Millised on perspektiivsed NGS-paneeltestid ja milline on nende kasutegur?
4. Millised geeniteste vajavad kasvavastased ravimid on Eestis kasutusel?
5. Kui suured on testimise sihtrühmad (haiguskoomus) iga kasvajatüübi kohta Eestis? Milline osa neist võiks olla raviperspektiivne?
6. Milline on nende kasvaja molekulaarse profileerimise ja ravi praegune praktika Eestis ning mis on selle aastane maksumus?
7. Milline oleks optimaalne geenitestide, sh paneeltestide kasutamine Eestis?
8. Millised on eelarvemojud paneeltestide rakendamisel kasvaja ravivalikutes Eestis?

Peatükis 4 käsitletakse ravijuhendite soovitusi selle kohta, milliste kasvaja puhul NGS-paneeltesti teha ning milliseid sihtmärkravimeid ja millistel kasvajatel kasutada. Peatükis 5 antakse ülevaade kasvaja molekulaarse profileerimise ja ravi praegusest praktikast Eestis. Peatükis 6 vastatakse küsimusele, milliseid teste kasutatakse kasvaja geneetilise profiili määramiseks ning kasvaja kemoteraapia ravivalikuteks Eestis ja maailmas.

Sellele järgnevad analüüs paneeltestide kasutuselevõtu mõjust ravikindlustuse eelarvele 7. peatükis ning järeldused ja soovitused.

2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, milles sünteesitakse süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse alus on raporti lähteülesanne (vt lisa 1).

2.1. Raporti fookus

Siinse raporti fookuses on hinnata nende geenitestide kasutegurit ja kulusid, mida kasutatakse pahaloomuliste kasvaja kemoteeraapia ravivalikute suunamisel. Raportis ei käsitleta geneetilise informatsiooni kasutamist pahaloomuliste kasvaja ennetamisel, diagnostikas kasvaja alatüüpide välja selgitamiseks või haiguse prognoosi hindamiseks, kui sellest ei sõltu edasine ravi.

Peamiselt keskendutakse soliidtuumoritele suunatud paneeltestidele ning somaatiliste mutatsioonide määramisele ravivalikute mõjutamiseks. Samas soovitakse paljude kasvaja puhul määrata iduliini mutatsioone ning sel juhul võib olla võimalik kasutada sama paneeltesti, kuid kindlasti erineb selle hind ja analüüsimaterjal, mistõttu ei saa neid võrdsustada. Lühidalt on käsitletud ka hematoloogilisi kasvaid ja neile suunatud paneelteste.

Raportis keskendutakse eelkõige täiskasvanuea kasvaja ning ei laskuta lapseas esinevate kasvaja diagnostika peensustesse, sest see oleks siin käsitlemiseks liiga mahukas teema, kuigi ka nende kasvaja puhul on geenitestidel tähtis osa patsientide käsitluses (vt lisa 2).

Raportis käsitletakse geenide profileerimisele orienteeritud teste, mis otseselt määravad ühe või mitme geenimutatsiooni olemasolu, ja kõrvale jäävad teised meetodid, mida kasutatakse geneetilise informatsiooni saamiseks, sh geeniekspressiooni tasemete mõõtmiste abil. Seetõttu otsustati kõrvale jätta ravijuhendites mainitud teised molekulaarsed ja histokeemilised meetodid, näiteks PD-L1 ekspressiooni määramine, mida tehakse immunohistokeemilise uuringuga (IHK) ja mida pole NGSiga võimalik määrata. Samuti määratakse IHKga igapäevapraktikas rinnavähipatsientidel HER2 ekspressiooni, kuid seda on võimalik määrata ka NGSiga.

Lisaks on kõrvale jäetud tsütogeneetiliste uuringutega (nt FISH) määratavad muutused, millel on tähtis osa vereloomehaiguste (nt krooniline lümfotsüüt leukeemia, hulgimüeloom, lümfoomid) käsitluses – ka neid ei saa määrata NGSiga.

2.2. Tõenduspõhine informatsioon geenitestide kasuteguri kohta

Tõenduspõhise informatsiooni saamiseks geenitestide kasuteguri kohta kasutasime kolme tüüpi allikaid: ravimite ametlikult kinnitatud kasutusjuhendeid, rahvusvaheliste erialaliitude koostatud ravijuhendeid ja riiklike hindamisasutuste raporteid valitud paneeltestide kohta.

2.2.1. Kasvajavastaste ravimite ametlikud kasutamisinidustused

Paljud uuemad bioloogilised kasvajavastased ravimid on välja töötatud mõne konkreetse kasvajaspetsiifilise sihtmärgi mõjutamiseks ja neid nimetatakse seetõttu sihtmärkravimiteks. Kliinilised uuringud nende ravimite efektiivsuse kohta on korraldatud kitsamalt piiritletud kasvaja esinemisel ning nende ravimite efektiivsus teistsuguste tunnustega kasvaja korral on teadmata.

Kolmandas peatükis esitatakse informatsioon Eestis 2020. aasta seisuga müügiluba omavate ravimite kohta kolmest ravimirühmast: monoklonaalsed antikehad (ATC grupp L01XC), proteiini kinaasi inhibiitorid (ATC grupp L01XE) ja teised kasvaja-vastased ravimid (ATC grupp L01XX). Töötasime läbi nende 92 ravimi ametlikult kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõtted (ingl Summary of Product Characteristics, SPC), et teha kindlaks, kas ja millise tunnuse suhtes tuleb enne vastava ravimi ordi-neerimist kasvajaid testida, sh millal nõutakse geneetilise informatsiooni testimist.

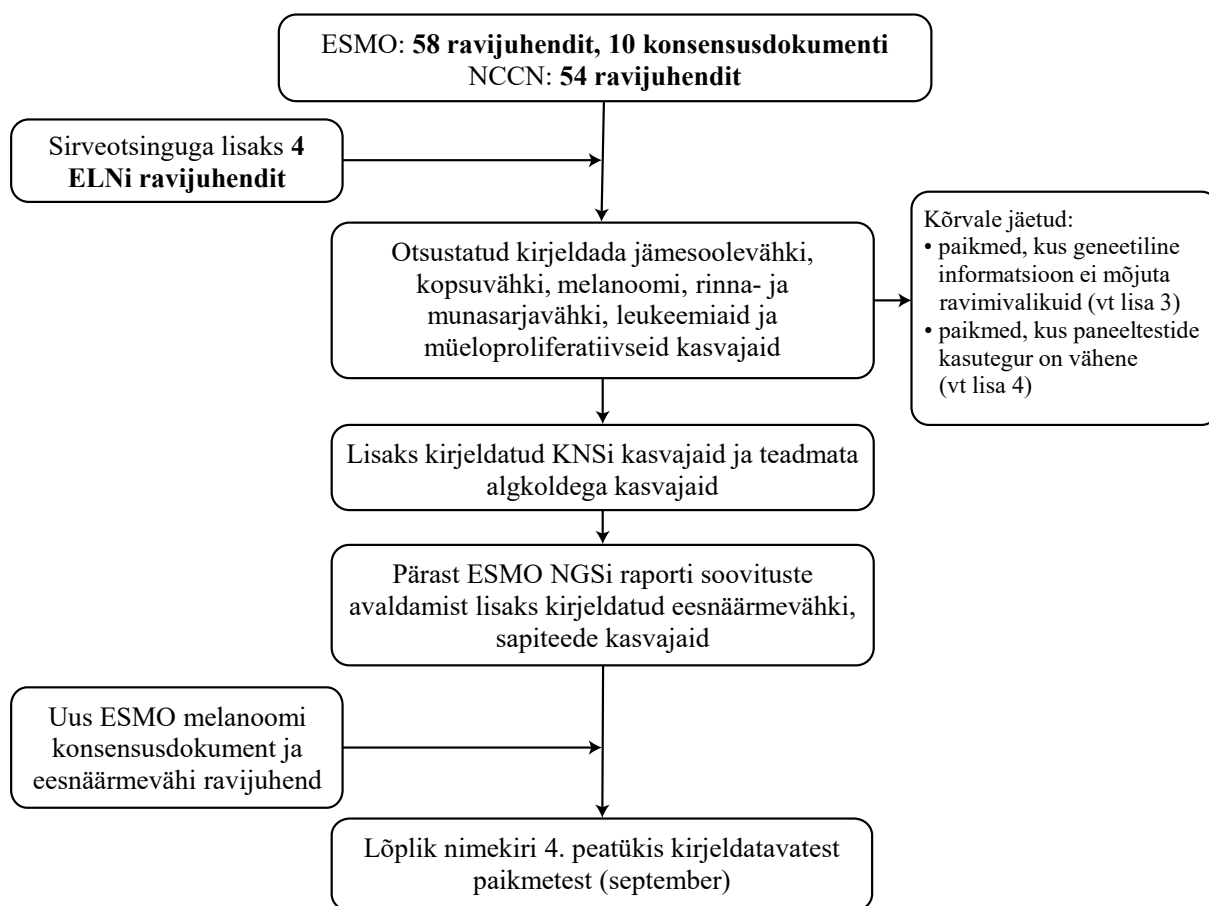
2.2.2. Soovitused rahvusvahelistes ravijuhendites

Soovitused ja põhjendused rahvusvahelistes ravijuhendites on peamised allikad, sest geenitestid on diagnostilised vahendid, mis võetakse kasutusele tootja ja kasutaja vastutusel ning tootja tehtud uuringute põhjal. Teostatud uuringuid tavapärastel teadusajakirjades ei avaldata ja testide kvaliteeti ei kontrolli üldiselt riik ega kolmas osapool. Seega ei ole geenitestide kohta avalikus teabes piisavalt informatsiooni, et selle alusel neid võrrelda, ja kasutada tuleb eeskätt kogemuspõhist teavet.

Parima kogemuspõhise tõenduse saamiseks töötasime läbi kõik Euroopa Meditsi-nilise Onkoloogia Seltsi (ingl European Society for Medical Oncology, ESMO) ja Ameerika Ühendriikide (USA) juhtivate vähikeskuste ühise andmebaasi National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) ravijuhendid, mis kehtivad aastal 2020. Selleks vaatasime vahemikus 03.–21.04.2020 läbi 68 ESMO ravijuhendit ja konsensusdokumenti (<https://www.esmo.org/guidelines>) ning vahemikus 21.–28.04.2020 54 NCCNi ravijuhendit (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site) (vt joonis 1).

Ravijuhendite läbitöötamisel kasutasime eri märksõnu (nt „genetic“, „mutation“, „next“, „ngs“, „panel“, „target“, „personal“, „msi“, „microsatellite“), et oluline info ei jääks leidmata, eriti pikemate NCCNi ravijuhendite puhul. Pärast seda vaatasime ravijuhendite uuendusi läbi pisteliselt. 11.05.2020 saime uue ESMO ägeda müeloid-leukeemia ravijuhendi ning 07.06.2020 vaatasime läbi kõik NCCNi ravijuhendite vahepeal tehtud uuendused. Lisaks otsisime juurde 4 European LeukemiaNeti (ELN) ravijuhendit, et kirjeldada hematoloogilistest kasvajatest leukeemiate soovitusi. Pärast esmast ravijuhendite otsingut tulid tähtsate uuendustena välja uued ESMO nahamelanoomi ja eesnäärmevähi ravijuhendid ning ESMO soovitused NGSi kasutamiseks metastaatilistel kasvajatel.



Joonis 1. Raporti kirjutamisel kasutatud ravijuhendid ning pikemaks käsitleseks võetud paikmete selekteerimisprotsess

Ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et geenide profileerimine ravi(mi)valikute eeldusena on harva esitatud kindla soovitusena (ingl *need to know*), kuigi paljudel juhtudel ei välistata geenitestide tegemist, kui selleks on võimalus (ingl *good to know*). Seetõttu käsitletakse raportis pikemalt neid kasvajaid, kus geenimuutuste määramine on tähtis just sihtmärkravi valikute suunamisel ning on antud soovitusi paneeltesti tegemise kohta. Kasvajad, mille puhul ei ole geneetilisel informatsioonil määravat mõju ravimivalikutele, on esitatud lisas 3. Lisas 4 on kasvajad, mille puhul on paneeltestide kasutegur vähene. Osa vereloomehaigusi ei ole kajastatud peatükis 4 – nende geenitestimist on pikemalt kirjeldatud lisas 5.

Võttes arvesse nii soovitusi ravijuhendites kui ka Eesti praegust praktikat, kaasati raporti eelarveanalüüsi kopsuvähk ja jämesoolevähk.

2.2.3. Riiklike hindamisasutuste raportid

Kolmandaks otsisime avalikku ja sõltumatut informatsiooni geenitestide kasuteguri kohta riiklike hindamisasutuste raportitest.

Euroopas rakendub uus *in vitro* diagnostiliste vahendite määrus (IVDR Regulation 2017/746) 2022. aasta maikuus (COVID-19 pandeemia tõttu lükkub rakendumine tõenäoliselt aasta võrra edasi) ning selleks ajaks peavad *in vitro* diagnostilised vahendid läbima sõltumatu kvaliteedikontrolli ja hindamise. Seni ei ole Euroopas süsteemset lähenemist, kuid kättesaadavad on üksikud hindamisraportid, näiteks Inglismaa National Institute for Health and Care Excellence'i (NICE) soovitused ja kulutõhususe raportid.

USAs on selleteemalised seadused toiminud kümmekond aastat ning sealne Toidu- ja Ravimiamet (ingl Food and Drug Administration, FDA) reguleerib muu hulgas uue põlvkonna paneeltestide kasutamist ning väljastas 2017. aastal esimesed kolm müügiluba kasvajate geneetilise profileerimise paneeltestidele. FDA avaldab oma hinnangu testide kohta ja kinnitab näidustused, mille peab tootja teadusuuringutega tõendama.

3. Kasvajavastased ravimid, mille kasutamine eeldab geneetilist profileerimist

Ravimid saavad müügiloo, kui nende efektiivsus ja ohutus on tõendatud kliinilistes uuringutes kindlal sihtrühmal. Vanemate kasvajavastaste ravimite korral, mis said müügiloo enne geneetiliste uurimismeetodite kasutuselevõttu, kaasati kliinilistesse uuringutesse üldiselt kõik kindla kasvajaga haiged kliinilise pildi ning kasvaja-rakkude histoloogilise ja tsütoloogilise pildi alusel. Seda saab nimetada haigete profileerimiseks traditsioonilistel viisidel.

Seevastu paljud uuemad bioloogilised kasvajavastased ravimid on välja töötatud mõne konkreetse kasvajaspetsiifilise sihtmärgi mõjutamiseks ja neid nimetatakse seetõttu sihtmärkravimiteks. Kliinilised uuringud nende ravimite efektiivsuse kohta on korraldatud kitsamalt piiritletud kasvajate esinemisel ning nende ravimite efektiivsus teistsuguste tunnustega kasvajate korral on teadmata.

Siinses peatükis kirjeldatakse Eestis 2020. aasta seisuga müügiluba omavaid ravimeid, mille ametlikult kinnitatud ravimiomaduste kokkuvõttes (ingl Summary of Product Characteristics, SPC) on ravimite kasutamine piiritletud kindla tunnuse alusel profileeritud kasvajatega.

Kõigepealt esitame kolm näidet selle kohta, milliste meetoditega on uuritud geneetilisi muutuseid ja kuidas on kasutusnäidustused sõnastatud SPCdes.

Näide 1 ravimi trastuzumab näidustusest [2]

Herceptini tuleks kasutada ainult patsientidel, kelle kasvajas esineb HER2 üleekspressioon, mida määratletakse kui IHK2+ ja kinnitavat SISH või FISH+ tulemust või IHK3+ tulemust. Kasutama peab täpseid ja valideeritud analüüsimeetodeid.

Näide 2 ravimi bevatsizumab näidustusest [3]

Bevatsizumab kombinatsioonis erlotiniibiga on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptorit (EGFR) aktiveerivate mutatsioonidega mitteopereeritava kaugelearenenud metastaatilise või retsidiveerunud mittelamerakulise mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientide esmavaliku raviks.

Näide 3 ravimi pembrolizumab näidustusest [4]

Pembrolizumab on monoteraapiana näidustatud esimese rea ravina metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib

PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS) $\geq 50\%$ ning kellel ei esine EGFR- ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Viimases näites profileeritakse kolme tunnuse alusel, millest üks iseärasus peab olema hinnatud kvantitatiivselt ja kahte tunnust ei tohi olla. Just selliste ravimite ordineerimise eel võib paneeltestidest kõige enam kasu suurened.

Kõik ravimid, millel on müügiluba, ei ole Eestis kättesaadavad, sest ravimitootjad turustavad ravimeid oma müügistrateegiate järgi, sh arvestades ravimite kompenseerimist ravikindlustuse vahenditest. Seepärast on järgnevates tabelites tulbas „EHK“ märgitud, kas ravim on 24.03.2020 seisuga haigekassa tervishoiuteenuste loetelus sisalduvate ravimite nimekirjas¹, millise teenusekoodiga see on kaetud või kas ravim on haigekassa soodusravimite nimekirjas² (SR).

3.1. Monoklonaalsed antikehad (ATC grupp L01XC)

Eestis on müügiluba 26 monoklonaalsel kasvajakasvatasel antikehal (vt tabel 1), millest 12-l on vaja enne ravimi ordineerimist olla kindel, et kasvajal on kindlad molekulaarsed või geneetilised iseärasused. Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu R-koodiga ravimiteenustega on kaetud 15 ravimit ja neist üheksal peab enne kasutamist olema sobiv tunnus kindlaks tehtud.

Tabel 1. Eesti müügiloaga kasvajakasvatased monoklonaalsed antikehad, nende peamised näidustused ja kas ametlik kasutusjuhend nõuab haigete profileerimist mõne molekulaarse või geneetilise tunnuse alusel või mitte.

Ravim	Kasvaja	Geneetiline marker, mis on haigete selektsiooni aluseks	EHK
L01XC02 rituksimab	mitte-Hodgkini lümfoom, krooniline lümfotsüüt leukeemia	EI	308R 321R
L01XC03 trastuzumab	rinnavähk, maovähk	HER2 üleekspressioon	229R 323R
L01XC05 gemtuzumabosogamitsiin	äge müeloidleukeemia	EI	-----

¹ Sotsiaalministri 24.03.2020 määrus nr 12 lisa 15: https://www.riigiteataja.ee/akti/1270/3202/0013/Lisa_15.pdf#

² Sotsiaalministri 01.04.2020 määrus nr 112 lisa: Eesti Haigekassa ravimite loetelu muutmine

Ravim	Kasvaja	Geneetiline marker, mis on haigete selektsiooni aluseks	EHK
L01XC06 tsetuksimab	kolorektaalvähk, pea-kaelakasvaja	EGFR-posit ja metsikut tüüpi RASi geeniga	218R ³ 315R
L01XC07 bevatsizumab	rinnavähk, kolorektaalvähk, mitteväikerakk-kopsuvähk	EI	325R 218R 265R
L01XC08 panitumumab	kolorektaalvähk	metsikut tüüpi RASi geeniga	218R ³
L01XC11 ipilimumab	melanoom, neerurakk-kartsinoom	EI	----- -----
L01XC12 brentuksimabvedotiin	Hodgkini lümfoom	EI	370R
L01XC13 pertuzumab	rinnavähk	HER2-positiivne	229R
L01XC14 trastuzumabemtansiin	rinnavähk	HER2-positiivne	229R
L01XC15 obinutuzumab	krooniline lümfotsüüt leukeemia	EI	256R
L01XC17 nivolumab	melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk	EI	255R 352R
L01XC18 pembrolizumab	mitteväikerakk-kopsuvähk, melanoom	PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$, ALK-negatiivne ja EGFR-negatiivne	254R 268R
L01XC19 blinatumomab	äge lümfoblastleukeemia	Ph kromosoom-negatiivne	395R
L01XC21 ramutsirumab	mitteväikerakk-kopsuvähk, maovähk, kolorektaalvähk	EGFR-aktiv mutatsioonid	----- ----- -----
L01XC22 netsitumumab	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFRi ekspressioon	-----
L01XC23 elotuzumab	hulgimüeloom	EI	-----
L01XC24 daratumumab	hulgimüeloom	EI	238R
L01XC25 mogamulizumab	Sézary sündroom	EI	-----
L01XC26 inotuzumabosogamitsiin	äge lümfoblastleukeemia	EI	-----

³ Tervisetehnoloogiatega hindamise raporti TTH15 alusel on metastaatilise jämesoolevähki bioloogiline ravi I reas kulutõhus ning selle põhjal on haigekassa otsustanud seda rahastada. Soodsaim on kasutada bevatsizumabi, kuid selle asemel on lubatud ka panitumumab või tsetuksimab, kasutades samuti koodi 218R.

Ravim	Kasvaja	Geneetiline marker, mis on haigete selektsiooni aluseks	EHK
L01XC28 durvalumab	mitteväikerakk-kopsuvähk	PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$	265R
L01XC31 avelumab	neerurakk-kartsinoom	EI	-----
L01XC32 atesolizumab	rinnavähk, mitteväikerakk-kopsuvähk	PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ EGFR-posit või ALK-posit	265R -----
L01XC33 tsemlimab	nahavähk	EI	-----
L01XC37 polatuzumabvedotiin	suurrakk-lümfoom	EI	-----
L01XC80 beetadinutuksimab	neuroblastoom	Kõrgriski molekulaarsed markerid	-----

3.2. Proteiini kinaasi inhibiitorid (ATC grupp L01XE)

Eestis on müügiluba 43 proteiini kinaasi inhibiitoril (vt tabel 2), millest 30-l on vaja enne ravimi ordineerimist olla kindel, et kasvaja on kindlad molekulaarsed või geneetilised iseärasused. Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu R-koodiga ravimiteenustega on kaetud neli ravimit ja neist kolmel peab enne kasutamist olema sobiv tunnus kindlaks tehtud. Haigekassa soodusravimite loetelus on 23 ravimit ja neist 14-l peab enne kasutamist olema sobiv tunnus kindlaks tehtud.

Tabel 2. Eesti müügiloaga kasvajakavastatud proteiini kinaasi inhibiitorid, nende peamised näidustused ja kas ametlik kasutusjuhend nõuab haigete profileerimist mõne molekulaarse või geneetilise tunnuse alusel või mitte.

Ravim	Kasvaja	Haigete selektsiooni alus	EHK
L01XE01 imatiniib	krooniline müeloidleukeemia, äge lümfoblastleukeemia	Ph kromosoom-positiivne PDGFRi mutatsioonid	SR
L01XE02 gefitiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFR-aktiv mutatsioonid	265R
L01XE03 erlotiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFR-aktiv mutatsioonid	265R
L01XE04 sunitiniib	neerurakk-kartsinoom	EI	SR
L01XE05 sorafeniib	hepatotsellulaarne kartsinoom	EI	SR

Ravim	Kasvaja	Haigete selektsiooni alus	EHK
L01XE06 dasatiniib	krooniline müeloidleukeemia, äge lümfoblastleukeemia	Ph kromosoom-positiivne	SR -----
L01XE07 lapatiniib	rinnavähk	HER2 üleekspressioon	-----
L01XE08 nilotiniib	krooniline müeloidleukeemia	Ph kromosoom-positiivne	SR
L01XE09 temsiroliimus	neerurakk-kartsinoom	EI	352R
L01XE10 everoliimus	rinnavähk	HER2/neu negatiivne	SR
L01XE11 pasopaniib	neerurakk-kartsinoom	EI	SR
L01XE12 vandetaniib	kilpnäärmevähk	EI	-----
L01XE13 afatiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFR-aktiv mutatsioonid	265R
L01XE14 bosutiniib	krooniline müeloidleukeemia	Ph kromosoom-positiivne	SR
L01XE15 vemurafeniib	melanoom	BRAF V600 mutatsioon	-----
L01XE16 krisotiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	ALK-posit või ROS1-posit	-----
L01XE17 aksitiniib	neerurakk-kartsinoom	EI	SR
L01XE18 ruksolitiiniib	müelofibroos	EI	SR
L01XE21 regorafeniib	kolorektaalvähk	EI	-----
L01XE23 dabrafeniib	melanoom, mitteväikerakk-kopsuvähk	BRAF V600 mutatsioon	SR -----
L01XE24 ponatiniib	krooniline müeloidleukeemia, äge lümfoblastleukeemia	Ph kromosoom-positiivne BCR-ABL T315I-mutatsioon	----- -----
L01XE25 trametiniib	melanoom	BRAF V600 mutatsioon	SR
L01XE26 kabosantiniib	neerurakk-kartsinoom	EI	SR
L01XE27 ibrutiniib	krooniline lümfotsüüt-leukeemia	EI	SR
L01XE28 tseritiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	ALK-positiivne	SR
L01XE29 lenvatiniib	neerurakk-kartsinoom	EI	SR
L01XE31 nintedaniib	kopsufibroos ⁴	EI	SR
L01XE33 palbotsikliib	rinnavähk	HER2-negatiivne	SR
L01XE34 tivosaniib	neerurakk-kartsinoom	EI	-----
L01XE35 osimertiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFR T790Mi mutatsioon	SR
L01XE36 alektiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	ALK-positiivne	SR

⁴ Tegu ei ole kasvajalise haigusega.

Ravim	Kasvaja	Haigete selektsiooni alus	EHK
L01XE38 kobimetiniib	melanoom	BRAF V600 mutatsioon	-----
L01XE39 midostauriin	äge müeloidleukeemia	FLT3 mutatsioon	SR
L01XE41 binimetiniib	melanoom	BRAF V600 mutatsioon	-----
L01XE42 ribotsikliib	rinnavähk	HER2-negatiivne	SR
L01XE43 brigatiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	ALK-positiivne	SR
L01XE44 lorlatiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	ALK-positiivne	-----
L01XE45 neratiniib	rinnavähk	HER2 üleekspressioon	-----
L01XE46 enkorafeniib	melanoom	BRAF V600 mutatsioon	-----
L01XE47 dakomitiniib	mitteväikerakk-kopsuvähk	EGFR-aktiv mutatsioonid	-----
L01XE50 abematsikliib	rinnavähk	HER2-negatiivne	-----
L01XE53 larotrektiniib	soliidtuumorid	NTRK geenifusioon	-----
L01XE54 gilteritiniib	äge müeloidleukeemia	FLT3 mutatsioon	-----

3.3. Teised kasvjavastased ravimid (ATC grupp L01XX)

Teistest kasvjavastastest ravimitest on Eestis müügiluba 23 ravimil (vt tabel 3), millest viiel on vaja enne ravimi ordineerimist veenduda, et kasvajal on kindlad molekulaarsed või geneetilised iseärasused. Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu R-koodiga ravimiteenuste ja soodusravimite loetelus on 11 ravimit ja neist kahel peab enne kasutamist olema sobiv tunnus kindlaks tehtud.

Tabel 3. Eesti müügiloaga teised kasvjavastased ravimid, nende peamised näidustused ja kas ametlik kasutusjuhend nõuab haigete profileerimist mõne molekulaarse või geneetilise tunnuse alusel või mitte.

Ravim	Kasvaja	Haigete selektsiooni alus	EHK
L01XX02 asparaginaas	äge lümfoblastleukeemia	EI	-----
L01XX05 hüdroksükarbamiid	sirprak-sündroom	EI	SR
L01XX17 topotekaan	munasarja kartsinoom, väikerakk-kopsuvähk	EI	325R 265R
L01XX19 irinotekaan	kolorektaalvähk	EI	218R
L01XX24 pegaspargaas	äge lümfoblastleukeemia	EI	306R

Ravim	Kasvaja	Haigete selektsiooni alus	EHK
L01XX27 arseentrioksiid	äge promüelotsüütne leukeemia	EI	320R
L01XX32 bortesomiib	hulgimüeloom	EI	317R
L01XX35 anagreliid	essentsiaalne trombotsüsteemia	EI	SR
L01XX41 eribuliin	rinnavähk	EI	228R
L01XX42 panobinostaat	hulgimüeloom	EI	SR
L01XX43 vismodegiib	basaalrakk kartsinoom	EI	-----
L01XX44 aflibertsept	kolorektaalvähk	EI	-----
L01XX45 karfilsomiib	hulgimüeloom	EI	-----
L01XX46 olapariib	munasarjavähk	BRCA mutatsioon	SR
L01XX47 idelalisiib	krooniline lümfotsüüt leukeemia	17p deletsioon või TP53 mutatsioon	-----
L01XX48 sonidegiib	basaalrakk kartsinoom	EI	-----
L01XX50 iksasomiib	hulgimüeloom	EI	-----
L01XX51 talimogeenlaherparepvek	melanoom	EI	-----
L01XX52 venetoklaks	krooniline lümfotsüüt leukeemia	17p deletsioon või TP53 mutatsioon	SR
L01XX54 nirapariib	munasarjavähk	EI	-----
L01XX55 rukapariib	munasarjavähk	BRCA mutatsioon	-----
L01XX60 talasopariib	rinnavähk	BRCA mutatsioon ja HER2-negatiivne	-----
L01XX63 glasdegiib	äge müeloidleukeemia	EI	-----

3.4. Kokkuvõte kasvajakavastaste ravimite kasutusjuhenditest

Et hinnata geenitestide üldist kasutegurit kasvajakavastaste ravimite määramisel, vaatasime kõigepealt läbi Eestis 2020. aasta seisuga müügiluba omavate ravimite ametlikud näidustused ja kasutusjuhendid. Sihtmärkravimid on eeskätt monokloonaalsed antikehad ja proteiini kinaasi inhibiitorid ning taolisi ravimeid on Eesti müügiloaga kokku 69.

Neist omakorda 42 (61%) ravimi korral on kliinilised uuringud tehtud haigetel, kelle kasvaja on kindlate molekulaarsete tunnustega, mistõttu ametlikult kinnitatud

kasutusjuhendites rõhutatakse, et nende ravimite ordineerimise eeldus on vastava tunnuse kindlakstegemine.

EHK tervishoiuteenuste loetelu R-koodiga ravimiteenuste ja soodusravimite loetelus on kokku 28 ravimit, millel peab enne kasutamist olema vastav tunnus kindlaks tehtud.

Ravimite kasutusjuhendid ei osuta, et geenitestid, sh paneeltestid oleks ainsad usaldusväärsed meetodid, sest vajaliku tunnuse saab tavaliselt kindlaks teha mitme eri meetodiga.

Ainult geenimutatsiooni teadmisest alati ei piisa, sest mõnel juhul on vajalik määrata geenidest sõltuva funktsiooni muutuse tugevus ehk geeniekspressiooni tase, näiteks rinnavähi korral HER2 ja kopsuvähi korral PD-L1 ekspressiooni kohta.

Kõigi sihtmärkravimite kasutusjuhendites rõhutatakse, et haigete profileerimiseks tohib kasutada ainult valideeritud teste, mida tuleb hinnata laboris, mis osaleb pidevalt testimiskvaliteedi tagamise välishindamise süsteemis.

3.5. Teised geenimuutuse olemasolu eeldavad ravivalikud

Raporti fookuses on sihtmärkravimid, kuid geenitestide põhjal tehakse ka teisi raviotsuseid. Näiteks BRAF-positiivne jämesoolevähk on loomult agressiivsem ja seetõttu on näidustatud ka agressiivsemad keemiaravi skeemid (koos sihtmärkraviga). Kesknärvisüsteemi ja peaaegu kasvaja puhul näitavad IDH1, IDH2 mutatsioon ja mõni teine geenimuutus keemiaravi efektiivsust. Mitme hematoloogilise kasvaja korral on haiguse prognoosi hindamine geneetiliste muutuste põhjal kriitiline, et hinnata vereloome tüvirakkude allogeense siirdamise näidustust.

4. Soovitused rahvusvahelistes ravijuhendites geenitestide kohta

Nüüdisaegne onkoloogia tugineb tõendus põhistel teadusuuringutel, mis sünteesitakse ravijuhendite soovitusteks. Järgnevas peatükis antakse ülevaade Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (ingl European Society for Medical Oncology, ESMO) ja Ameerika Ühendriikide juhtivate vähikeskuste ühise andmebaasi National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ravijuhenditest. Kuna valdkond uueneb kiiresti, on ravijuhendite juures informatsiooniks ära toodud nende avaldamise aasta.

Ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et geenide profileerimine ravi(mi)valikute eeldusena on harva esitatud kindla soovitusena (ingl *need to know*), kuigi paljudel juhtudel ei välistata geenitestide tegemist, kui selleks on võimalus (ingl *good to know*). Siin peatükis käsitletakse pikemalt kasvajaid, mille korral on NGS soovituslik või seda võiks kaaluda, ning kasvajaid, kus geenitestide tegemine on ravijuhendite soovitude alusel tähtis ja mõjutab sihtmärkravi kasutamist. Kasvajad, mille puhul ei ole geneetilisel informatsioonil määravat mõju sihtmärkravi kasutamisele, on esitatud lisas 3. Lisas 4 on kasvajakasvajad, mille puhul on paneeltestide kasutegur vähene.

4.1. ESMO ja NCCNi ravijuhendite erinevused

Kõigepealt on võrreldud ESMO ja NCCNi ravijuhendite koostamise metoodikat, sest erinevused juhendite koostamise protsessides tingivad erinevusi soovitude sõnastuses.

Juhendite fookus

ESMO ravijuhendites keskendutakse ennekõike ravisoovitustele [5], mis tähendab, et vähe on käsitletud siinse raporti seisukohast huvipakkuvat küsimust, millist diagnostilist meetodit eelistada geenimuutuse tuvastamiseks. NCCNi ravijuhendites käsitletakse rohkem teemasid ning on tehtud soovitusi ka geenimuutuste uurimise metoodikate kohta. Lisaks on NCCNi ravijuhendites reeglilik, et kasutatud ravivõimaluste ammendumisel on iga kasvajaga patsiendi jaoks parim ravi kliinilises uuringus osalemine, teisisõnu soovitatakse kasutada ka seni tõendamata efektiivsusega meetodeid.

Ravijuhendi uuendamise sagedus

ESMO uuendab juhendeid vaid siis, kui ravijuhendite tööühm (ingl Guidelines Committee) seda vajalikuks peab – mõnikord võib juhtuda, et seda ei tehta aastaid [5]. Uute ravisoovituste kiiremaks kommunikeerimiseks ning juhtudel, kus ravijuhend ei vaja ulatuslikku muutmist, avaldab ESMO veebis eraldi uuendusi (ingl eUpdate) [5].

NCCN uuendab oma juhendeid vähemalt üks kord aastas, sageli mitu korda aastas [6]. NCCNi juhendi uuendus võib vahel tähendada, et muudetakse infot vaid üksiku ravimi annustamise kohta, mõnikord aga tehakse suuri sisulisi muudatusi.

Tõendusmaterjali valik

Ravijuhendi koostamisel on ESMO piiranud kasutatava kirjanduse mahu 100 viiteni, milleks sobivad vaid juhuslikustatud kontrolluuringud, metaanalüüsid ja/või süstemaatilised ülevaated [5]. Kaasatava kirjanduse valiku teevad tööühma eksperdid [5]. NCCN teeb sisendi saamiseks otsingu PubMedi andmebaasis ning lubab kasutada ka konverentside, kohtumiste kokkuvõtteid (ingl *meeting abstracts*), veel avaldamata artikleid (ingl *e-publication ahead of print*) jm lisaallikaid, mida peetakse vajalikuks [6].

Tõendusmaterjali hindamise alused

ESMO kasutab tõendusmaterjalide hindamiseks USA skaalat (Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System), mis jagab nii uuringud kui ka soovitused viide rühma. Juhendites esineb soovitusi kõikidest kvaliteedigruppidest [5]. NCCN on loonud soovitude jaoks oma skaala ning enamik neist on 2A kategooria soovitused (põhineb madalatasemelisel tõendusel; NCCNi paneeli seas on üksmeelne (vähemalt 85%) konsensus, et tegu on sobiliku sekkumisega) [6]. NCCNi juhendite soovitude kohta tasub mainida, et teise rea soovitused (ingl *other recommended intervention*) võivad põhineda halvema kvaliteediga tõendusel, olla vähem kulutõhusad, vähem efektiivsed ning toksilisemad [6].

Kokkuvõttes põhinevad mõlema organisatsiooni ravijuhendid teaduspõhistel soovitustel ning toodud ravisoovitusi peetakse kliinilises praktikas kasutamiseks sobilikuks. ESMO on konservatiivsem ja annab soovitusi alles pärast põhjalike uuringute avaldamist, seevastu NCCNi juhendites on soovitusi rohkem ning neid lisatakse võimalikult kiiresti uute teadustööde avaldamisel.

4.2. ESMO soovitused NGS-paneeltesti tegemiseks metastaseerunud kasvaja korral

2020. aasta augustis andis ESMO välja soovitused **metastaatilistel kasvajatel** NGS-paneeltestide kasutamise kohta [7], keskendudes kaheksale kõige sagedamini surma põhjustavale kasvajale. Toome siin alapeatükis ära olulisemad kohad.

Raportis kasutati geneetiliste muutuste klassifitseerimiseks ESMO skaalat ESCAT [8] (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets), mis jagab muutused kuude klassi, millest siinses raportis kasutati klasse I–IV:

- I klass: muutusele on olemas kindel sihtmärkravi, mis on läbinud kliinilised uuringud, ning muutuse määramine peaks olema osa igapäevapraktikast ravi suunamisel;
- II klass: muutusele on olemas kindel sihtmärkravi, millel on olnud positiivseid ravitulemusi I ja II teise faasi uuringutes või randomeeritud uuringute retrospektiivsel analüüsil;
- III klass: muutused, mille määramine on osa tavapraktikast mõne teise kasvaja puhul, kuid mitte konkreetsel kasvajal;
- IV klass: prekliinilistele andmetele tuginedes võimalikud kliiniliselt tähtsad muutused.

Kõigil kaugelearenenud **mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) adenokartsinoomiga** patsientidel soovitatakse koeproovist (või plasmast) NGS-paneeltestiga määrata ESCAT I klassi muutuseid (EGFR, ALK, MET, BRAF V600E, ROS1, NTRK, RET). Mitu neist muutustest on fusioonid, mistõttu tuleks eelistada NGS-paneeltesti, millega on võimalik samal ajal uurida nii DNAd kui ka RNAd.

NGSi tegemist võiks kaaluda jämesoolevähi, eesnäärmevähi ja kolangiokartsinoomi puhul. **Jämesoolevähi** puhul ei pea raport igapäevapraktikas NGSi kasutamist vajalikuks, sest KRASi, NRASi ja BRAFi mutatsioonid on hõlpsalt määratavad üksiktestidega ning MSId määratakse IHK või PCRiga. Kui sellega ei kaasne lisakulusid, on NGS-paneel sobilik alternatiiv PCRil põhinevatele testidele, sest võimaldab määrata ka ERBB2 amplifikatsioone, MSId ja NTRK fusioone.

Kastratsioonresistentse eesnäärmevähi puhul soovitatakse võimaluse korral kasutada NGSi, kui riigis on kasutusel PARPi inhibiitorid, et määrata vähemalt BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide esinemist. Samuti võiks määrata PTENi muutuste esinemist, kuid suuremate paneeltestide tegemine ei ole tõenäoliselt kulutõhus. Ka **munasarjavähi** puhul soovitatakse BRCA1 ja BRCA2 muutuste määramiseks

kasutada NGS-paneelteste. Muutuste olemasolu näitab ravivastust PARPi inhibiitoritele. Selle põhjuseks on NGSi parem tundlikkus võrreldes teiste meetoditega, sest BRCA1 ja BRCA2 geenid on suured geenid, millel ei otsita muutusi kindlatest piirkondadest, vaid kogu geeni ulatuses. NGS-paneelidega on võimalik tuvastada muutuseid ka teistes pärilikkusaine kahjustuse parandamisel osalevates geenides.

Kolangiokartsinoomi korral võib NGS-paneeltestiga määrata ESCAT I klassi muutuseid: IDH1, FGFR2, MSI, NTRK. Suuremate paneeltestide tegemine ei ole tõenäoliselt kulutõhus.

Rinnavähi puhul ei peeta paneeltesti tegemist vajalikuks, sest HER2 määratakse IHKga, PIK3CA muutuseid soovitatakse määrata PCRi-põhiste üksiktestidega ning soomaatiliste (ehk elu jooksul tekkinud) BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide määramine ei asenda iduliini (ehk kaasasündinud) mutatsioonide määramist⁵. Eelmainitud muutuste määramist soovitatakse ka ravijuhendites (ESMO 2018 [9] ja 2019 [10], NCCN 2020 [11]), kuid nende määramiseks ei soovitata kasutada paneeltesti [9].

Lisaks tõsteti esile, et maokasvaja, pankrease juha adenokartsinoomi ega hepatotsellulaarse kartsinoomi korral ei ole paneeltesti tegemine põhjendatud.

4.2.1. Kasvajakoe mutatsioonikoormus

Suure kasvajakoe mutatsioonikoormusega (ingl *tumour mutational burden*, TMB) patsientide ravis kasutatakse nii Euroopas kui ka mujal PD-L1 antikeha pembrolizumabi. ESCAT järgi loetakse TMB IIA klassi muutuseks, mida tuleks määrata vaid emakakaela-, neuroendokriinse, süljenäärme-, tupe- või kilpnäärmekasvaja korral.

4.2.2. NTRK fusioonid

ESMO NGSi raportis [7] soovitatakse NTRK määramiseks kasutada NGSi vaid seal, kus selle tegemine on ka muude muutuste määramiseks põhjendatud. Kui ei ole alternatiivseid ravimeid, on FDA lubanud NTRK fusiooniga metastaatilise, mitteresetseeritava soliidtuumori ravis kasutada viimase rea ravimina tropomüosiini kinaasi (TRK) inhibiitoreid larotrektiniibi [12] ja entrektiniibi [13] – see kajastub ka NCCNi ravijuhendite soovitusel ning siinse peatüki sihtmärkravi tabelites. Larotrektiniib sai Euroopa Ravimiametilt (EMA) kasutusloa 2019. aasta oktoobris [14]. 2020. aasta mai lõpus avaldas EMA esialgse heakskiidu entrektiniibi kasutamiseks [15]. ESMO ravijuhendites EMA soovitusel veel ei kajastu.

⁵ Ainuüksi seepärast, et soomaatilisi mutatsioone määratakse koeproovist, iduliini mutatsioone verest.

4.3. Kasvajad, mille korral soovitatakse paneeltesti tegemist

Ravijuhendite läbitöötamise tulemusel selgus, et geenitestidel on tähtis osa kasvaja ravist suunamisel väga paljude kasvaja puhul. Siin peatükis kirjeldame ravijuhendite soovitusi nende paikmete kohta, kus on soovitatud või võib kaaluda NGS-paneeltesti tegemist, ning paikmeid, kus geenitestidel on tähtis osa sihtmärkravi juhtimisel. Kasvajate juures on esitatud kõik nende raviks kasutatavad sihtmärkravimid, mida on soovitatud ravijuhendites ja mille kasutamise eelduseks on testimine mõne geneetilise muutuse asjus. Lisaks on ära märgitud, millistel nendest ravimitest on Eestis kasutusluba ja millistel ka soodustus.

4.3.1. Mitteväikerakk-kopsuvähk (adenokartsinoom)

Mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) raviks on sihtmärkravimid ja nende kasutamiseks vajalike geenitestide tegemine põhiliselt näidustatud kaugelearenenud, metastaatilise haigusega patsientidel ja eelkõige adenokartsinoomi korral [16–18]. Enamik patsiente saab diagnoosi haiguse kaugelearenenud, mitteresetseeritavas staadiumis, mistõttu tuleb sageli hakkama saada vähese koematerjali või tsütoloogilise prooviga [16].

MVRKV korral tuleb määrata EGFRi, ALK, ROS1 ja BRAFi (ESMO 2019 [16], NCCN 2020 [17]) ning MET, RET ja NTRK [7, 17] muutuste olemasolu. Muutused on enamasti üksteist välistavad [16, 17] (koosinemist on 1–3% patsientidest [17]).

Kliiniliselt olulistest muutustest esineb kõige sagedamini EGFRi mutatsioone, mille vastu suunatud inhibiitorite kasutamise eeldus on muutuse puudumine KRASi geenis (KRAS-positiivsetel on madal tundlikkus EGFRi inhibiitoritele) [16, 17]. EGFRi mutatsioonidele järgnevad ALK ja ROS1 translokatsioonid, mille esinemisel kasutatakse kindlaid inhibiitoreid. Osa ALK inhibiitoreid võib kasutada ka ROS1-positiivsetel, kuid Euroopas on ROS1-positiivsetel näidustatud neist ainult lorlatiniib [17]. BRAF V600E punktmutatsiooni esinemisel soovitatakse kasutada BRAFi ja MEKi inhibiitori kombinatsiooni [16, 17].

Märgatavalt harvem esineb NTRK fusioone, mille korral soovitatakse kasutada TRK inhibiitoreid [17]. Uusimate sihtmärkidena soovitatakse lisaks määrata MET ekson 14 välja jätmist ja RET mutatsioonide esinemist [7, 17].

Tabelis 4 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on MVRKV raviks soovitatud ravijuhendites ja mille kasutamise eeldus on testimine mõne geneetilise muutuse suhtes.

Tabel 4. Mitteväikerakk-kopsuvähi ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
EGFRi inhibiitor (gefitiniib*, erlotiniib*, afatiniib*, dakomitiniib, osimertiniib*) ± VEGFi inhibiitor (ramutsirumab [§] , bevatsizumab*)	EGFR	EGFR [†] : 11,0–44,8% KRAS [†] : 20,8–22,5%	[19–24] [23, 24]
alektiniib, brigatiniib, krisotiniib, lorlatiniib [†] , tseritiniib [§]	ALK	4,8–8,6% [¶]	[20–22]
<i>entrektiniib</i> , krisotiniib*, lorlatiniib [†] , tseritiniib [§]	ROS1	ROS1: 0,9–3,4% ROS1 [#] : 2,1–5,7%	[25–27] [25, 28]
<i>kapmatiniib</i> [§] , krisotiniib [§]	MET ekson 14	3–4%	[29, 30]
<i>selperkatiniib</i> [§] , kabosantiniib [§] , vandetaniib [§]	RET	0,7–1,8% 2,2% [#]	[31] [32]
dabrafeniib [§] ± trametiniib, vemurafeniib [§]	BRAF V600E	BRAF [#] : 1,9% BRAF V600E: 1,3–2,6%	[21] [19, 20, 33, 34]
TRK inhibiitor (<i>entrektiniib</i> [§] , larotrektiniib)	NTRK	0,1%–0,2%	[35–37]
PD-L1 antikeha (pembrolizumab*, atesolizumab, durvalumab* [§] , nivolumab* ± ipilimumab [§])	PD-L1 ^x	≥ 1% [†] : 55,2–64,3% ≥ 50%: 23,2–66,4%	[22, 38] [39, 40]

Kaldekirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis selle kasvaja puhul ravikindlustuse vahenditest.

† – ESMO ravijuhendis on näidustus ainult ALK translokatsiooni korral.

§ – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

¶ – esineb kaugelearenenud haigusega patsientide seas.

– esineb patsientide seas, kellel puuduvad muutused EGFRi, ALK ja KRASi geenis.

x – ravimite kasutamise eeldus on muutuse puudumine EGFRi, ALK [16], ROS1 ja BRAFi geenis [17].

4.3.2. Jämesoolevähk

Metastaatilise jämesoolevähi korral tuleb määrata KRASi, NRASi ja BRAFi mutatsioonide ning mikrosatelliitide ebastabiilsuse (MSI) esinemist (ESMO 2016 [41] ja 2017 [42], NCCN 2020 [43, 44]). Samuti soovitab NCCN käärsoolevähiga patsientidel määrata HER2 üleekspressiooni [44], kuid kui on teada RASi või BRAFi mutatsiooni esinemine, ei ole mõtet patsienti uurida HER2 või NTRK muutuste suhtes, sest need välistavad üksteist [43]. ESMO järgi on PIK3CA, EGFR, HER2 ja MET potentsiaalsed tulevased sihtmärgid, kuid igapäevases kliinilises praktikas neid määrata ei soovitata [41].

Sihtmärkravimitest on jämesoolevähi ravis esmavalikus EGFRi ja VEGFi inhibiitorid, mida kombineeritakse erinevate keemiaravi skeemidega (peamiselt FOLFOX ja FOLFIRI) [41–44].

Lisaks on NCCNi ravijuhendites soovitusi paljude muude sihtmärkravimite kohta. BRAF V600E punktmutatsiooniga patsientidel soovitatakse kasutada BRAFi ja MEKi inhibiitori kombinatsiooni koos EGFRi-vastase monoklonaalse antikehaga [43, 44]. HER2-vastast antikeha soovitatakse käärsoolevähi ravis ja selle kasutamine eeldab RASi ja BRAFi mutatsioonide puudumist [43]. Kõrge MSI või dMMRiga patsientidel võib kasutada viimases reas PD-1-vastaseid preparaate [44]. TRK inhibiitori kasutamise eeldus on NTRK fusiooni esinemine ja ravim on näidustatud vaid neile, kel pole KRASi, NRASi ega BRAFi mutatsiooni [44].

Tabelis 5 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on jämesoolevähi ravis soovitatud ravijuhendites ja mille kasutamise eeldus on testimine mõne geneetilise muutuse suhtes. 2020. aastal on Eestis ravikindlustuse vahenditest kompenseeritavad neist ravimitest bevatsizumab, panitumumab ja tsetuksimab.

Tabel 5. Jämesoolevähi ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim või ravimite kombinatsioon	Määratav muutus	Esinemine kaugelearenenud haigusega patsientide seas	Viited
§BRAFi inhibiitor (dabrafeniib, enkorafeniib, vemurafeniib) + MEKi inhibiitor (binimetiniib, trametiniib) + EGFRi inhibiitor	BRAF (V600E)	6–12%	[45–50]
EGFRi inhibiitor (tsetuksimab*, panitumumab*) + keemiaravi	BRAF, KRAS, NRAS [†]	RAS: 51,7% NRAS: 3,4–4,1% KRAS: 37,3–43%	[45] [45, 48, 51] [45, 47–49, 51]
§TRK inhibiitor (<i>entrektiniib</i> , larotrektiniib)	NTRK [†]	0,4% [¶]	[48]
§PD-L1 antikeha (pembrolizumab, nivolumab ± ipilimumab)	MSI	kõrge MSI: 4–10%	[41, 48]
§HER2-vastane antikeha (trastuzumab)	HER2 [†]	5,3–14,4% [¶]	[52–54]
VEGFi inhibiitor (bevatsizumab*, aflibertsept, ramutsirumab, regorafeniib) + keemiaravi	BRAF [#]	6–12%	[45–50]

Kaldkirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis selle kasvaja puhul ravikindlustuse vahenditest.

MSI – mikrosatelliitide ebastabiilsus.

[†] – kasutamise eeldus on muutuse puudumine BRAFi, KRASi ja NRASi geenis.

¶ – esineb patsientide seas, kellel puuduvad muutused BRAFi, KRASi ja NRASi geenis.

– ESMO juhendis soovitatakse kasutada ennekoike BRAF-positiivsetel.

§ – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

4.3.3. Eesnäärmevähk

Ravijuhendites (ESMO 2020 [55], NCCN 2020 [56]) soovitatakse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientidel määrata nii somaatiliste kui ka iduliini mutatsioonide olemasolu pärilikkusaine kahjustuse parandamisel osalevates geenides (nt BRCA2 (sagedasim), BRCA1, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B/C/D, RAD54L). Iduliini mutatsioonide olemasolu soovitatakse määrata ka patsientidel, kellel on perekondlik eelsoodumus (eesnäärme)kasvajale [55, 56]. Muudel juhtudel ei ole geneetiline testimine kuigi väärtuslik [56].

Lisaks soovitatakse määrata MSI_d [55, 56]. NCCN soovib MSI_d määrata ka regionaalse levikuga eesnäärmevähi korral [56]. Kui somaatiliste muutuste määramise käigus tuvastatakse suure riskiga geenimuutused, tuleks patsient suunata ka iduliini mutatsiooni testimisele [55, 56].

Ravijuhendites ei soovitata igapäevapraktikas sihtmärkravi kasutada [55, 56]. Viimases reas võib BRCA-positiivsetel kasutada PARPi inhibiitorit olapariibi [55], millel Eestis on näidustus ja soodustus BRCA-positiivse munasarjavähi ravis (vt tabel 3). NCCN soovib BRCA-positiivsed suunata PARPi inhibiitorite kliinilistesse uuringutesse [56]. Kuigi mõlemas ravijuhendis mainitakse, et kõrge MSIga patsientidel on tõenäoliselt hea ravivastus PD-L1-vastasele antikehale pembrolizumab, ei anta kummaski otsest soovitusi seda kasutada [55, 56].

4.3.4. Sapiteede kasvaja

Kui ESMO 2016. aasta sapiteede kasvaja ravijuhendis [57] soovitati sihtmärkravi teha vaid kliiniliste uuringute raames, siis NCCNi 2020. aasta maksa- ja sapiteede kasvaja ravijuhendis [58] soovitati seda igapäevapraktikas. Geenimuutuste määramisel ja sihtmärkravil on tähtis osa just kolangiokartsinoomi käsitluses. Kolangiokartsinoom on sapiteedest lähtuv kasvaja, mis jaguneb lokaliseerimise järgi intrahepaatiliseks ehk maksasiseseks (10–20%) ja ekstrahepaatiliseks ehk maksaväliseks [57].

NCCNi ravijuhendis soovitatakse mitteopereeritava või metastaatilise kolangiokartsinoomi korral kõigil määrata MSI. Kui see on kõrge või kui peres on olnud

BRCA-positiivseid kasvajaaid, tuleks uurida ka BRCA iduliini mutatsiooni esinemist. Lisaks võib määrata NTRK fusiooni esinemist. [58]

Mitteopereeritava või metastaatilise kolangiokartsinoomi ravis on esmavalikuks keemiaravi. NTRK fusiooni esinemisel võib kasutada TRK inhibiitorit, kuid see pole kindlasti esimese rea soovitus. Ühes uuringus öeldakse, et kaukaaslaste seas ei esinenud NTRK fusiooni [59]. Kõrge MSI korral PD-L1-vastase antikeha kasutamise toetuseks on vähe kliiniliste uuringute tulemusi, mistõttu ei ole see tugev soovitus. Esmavaliku ravi ebaõnnestumisel on järgmise rea esimene soovitus taas keemiaravi FOLFOXi skeemiga, millele järgnevad teised keemiaravi skeemid ja regorafeniib. Pärast neid on viimases reas NTRK-positiivsetel TRK inhibiitorid, kõrge MSI korral PD-L1-vastane antikeha, FGFR2-positiivsetel pemigatiniib ja IDH1-positiivsetel ivosideniib. [58]

Tabelis 6 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on kolangiokartsinoomi ravis soovitatud ravijuhendites.

Tabel 6. Kolangiokartsinoomi ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
<i>pemigatiniib</i>	FGFR2	7,9–8,8% (CCA) [¶] 12,5–15,9% (ICC)	[60, 61] [60–63]
<i>ivosideniib</i>	IDH1	8,8–17,3% (CCA) 6,8–32,1% (ICC)	[64–67] [62, 65–68]
§TRK inhibiitor (<i>entrektiniib</i> , <i>larotrektiniib</i>)	NTRK	0% (<i>n</i> = 36 CCA) 3,6% (<i>n</i> = 28 ICC)	[36] [62]
§PD-L1 antikeha (<i>pembrolizumab</i>)	MSI		
<i>regorafeniib</i>	—		

Kaldkirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

CCA – kolangiokartsinoom; ICC – intrahepaatiline kolangiokartsinoom

[¶] – muutuse esinemine leiti vaid ICC patsientidel.

§ – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

4.3.5. Munasarjavähk

Munasarjavähi korral tuleb määrata BRCA1 ja BRCA2 mutatsioonide esinemist (ESMO 2019 konsensusdokument [69], NCCN 2020 [70]) ning võimaluse korral RAD51C/D, BRIP1 ja PALB2 geenide mutatsioone [69]. Erinevalt enamikust teistest siin käsitletavatest kasvajatest soovitatakse BRCA mutatsiooni määrata

kõigil diagnoosi saanutel, ka neil, kel ei ole haigus kaugelearenenud staadiumis. Lisaks soovitab NCCN määrata enne retsidiveerunud või raviresistentse kasvaja ravi alustamist MSI-d [70]. Mitte-epiteliaalne munasarjavähk moodustab umbes 10% kõigist munasarjavähi juhtudest, selle ravi sihtmärkravimeid ei kasutata [71].

Munasarjavähi ravi kasutatakse BRCA mutatsiooniga patsientidel PARPi inhibiitoreid [69, 70]. Kaugelearenenud ja plaatinapõhisele keemiaravile tundlikel patsientidel võib neid kasutada sõltumata mutatsiooni esinemisest [69, 70]. Sihtmärkravimitest kasutatakse ka VEGFi inhibiitorit [69, 70], MEKi inhibiitorit ning mitme kinaasi inhibiitorit pasopaniibi [70], kuid nende kasutamine ei eelda testimist ühegi geneetilise muutuse suhtes. NTRK fusiooniga patsientidel võib kasutada TRK inhibiitoreid ja kõrge MSIga patsientidel PD-L1 antikeha [70].

Tabelis 7 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on munasarjavähi ravi soovitatud ravijuhendites. Soodusravimite nimekirjas on neist vaid olapariib.

Tabel 7. Munasarjavähi ravi kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
PARPi inhibiitor (olapariib*, nirapariib, rukapariib)	BRCA1/2	iduliini mutatsioon 10–20% somaatiline mutatsioon 4%	[69, 72, 73] [73]
§PD-L1 antikeha (pembrolizumab)	MSI		
§TRK inhibiitor (<i>entrektiniib</i> , larotrektiniib)	NTRK		
VEGFi inhibiitor (bevatsizumab)	–		
§MEKi inhibiitor (trametiniib)	–		
§pasopaniib	–		

Kaldkirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis selle kasvaja puhul ravikindlustuse vahenditest.

§ – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

4.3.6. Nahamelanoom

Kui varem soovitasid nii ESMO kui ka NCCN määrata kõigil nahamelanoomi kolmanda või neljanda staadiumi patsientidel BRAFi, NRASi ja KITi mutatsioonide esinemist (ESMO 2019 [74], NCCN 2020 [75]), siis ESMO 2020. aasta konsensusdokumendis [76] soovitatakse määrata ainult BRAFi mutatsioone. Kaugelearenenud nahamelanoomi ravi on sihtmärkravimid esmavalik.

BRAF-positiivsete patsientide ravis kasutatakse BRAFi inhibiitoreid ja MEKi inhibiitoreid. Kliinilised uuringud on näidanud, et BRAFi ja MEKi inhibiitori kombinatsioon on efektiivsem kui ainult BRAFi inhibiitori kasutamine. [74, 75]

ESMO ravijuhendi järgi ei ole NRAS-positiivsetel patsientidel MEKi inhibiitorid efektiivsed ja neile on näidustatud anti-PD-1 preparaadid [74]. NCCNi ravijuhendis öeldakse, et MEKi inhibiitorid võivad vähestel NRAS-positiivsetel siiski anda efekti [75]. Kui haigus progresseerub esmavaliku raviga või ei saavutata BRAFi suunatud raviga enam efekti, kasutatakse teise rea ravimitena veel KIT inhibiitorit, TRK inhibiitoreid, selektiivset MEKi inhibiitorit [75] ja mitteopereeritava melanoomi raviks talimogeenlaherparepveki [74, 75].

Tabelis 8 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on melanoomi ravis soovitatud ravijuhendites. 2020. aastal on Eestis ravikindlustuse vahenditest kompenseeritav neist nivolumab ning soodusravimite nimekirjas on trametiniib ja dabrafeniib.

Tabel 8. Melanoomi ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim või ravimite kombinatsioon	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
BRAFi inhibiitor (dabrafeniib*, enkora-feniib, vemurafeniib) + MEKi inhibiitor (kobimetiniib, trametiniib*, binimetiniib)	BRAF V600E/K	BRAF: 16,3–58,8% BRAF V600E: 39–55,9% BRAF V600: 45,6%	[77–81] [77, 81] [81]
KIT inhibiitor (imatiniib) [§]	KIT	8,6–16,4% [¶]	[79, 82, 83]
PD-1-vastane ravi (pembrolizumab, nivolumab*, ipilimumab) selektiivne MEKi inhibiitor (binimetiniib) [§]	NRAS	11,5–28%	[78, 79, 81]
[§] TRK inhibiitor (<i>entrektiniib</i> , <i>larotrektiniib</i>)	NTRK	0,2%	[36]
talimogeenlaherparepvek	—		

Kaldkirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis selle kasvaja puhul ravikindlustuse vahenditest.

[¶] – esineb kaugelearenenud haigusega patsientide seas.

[§] – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

4.3.7. Kesknärvisüsteemi kasvaja

Kesknärvisüsteemi (KNS) kasvaja esmavaliku ravi on kirurgiline, millele võib järgneda kiiritus- või harvem keemiaravi ning geenitestid on näidustatud kolmanda kuni neljanda astme glioomidel (anaplastsed glioomid ja glioblastoom), kus neil on

diagnostiline, prognostiline ning ravivalikuid juhtiv roll (ESMO 2014 [84], NCCN 2020 [85]). Kaugelearenenud glioomi korral tuleb määrata IDH1, IDH2 mutatsioonide, 1p19q kodeletsiooni esinemist ja MGMT promootori metüülatsiooni [84, 85]. Lisaks soovitab NCCN võimaluse korral määrata ATRXi ja TERTi mutatsioonide esinemist [85].

4.3.8. Sarkoomid

Sarkoomid on heterogeenne rühm kasvajaid, mis lähtuvad luust (osteosarkoom), kõhrest (kondrosarkoom), kõhukelmest (vistseraalne sarkoom) või pehmest koest. Need esinevad täiskasvanute seas väga harva. Lapseeas esineb neid samuti võrdlemisi harva, kuid palju sagedamini kui täiskasvanutel. Sarkoomide diagnostika tähtsaim ja keerukaim etapp on haiguse alatüübi määramine ning NCCNi 2020. aasta ravijuhendis [86] öeldakse, et selleks võib kasutada paneeltesti.

Ka sarkoomide ravis on sihtmärkravimid viimase rea valik, kui muud võimalused on end ammendanud, mistõttu kasutatakse neid võrdlemisi harva. Konkreetse sihtmärkravimi valik sõltub nii kasvaja alatüübist kui ka geenimuutusest. Näiteks kasutatakse ALK-positiivsetel patsientidel krisotiniibi, tseritiniibi, metastaatilise diferentseerumata pleomorfse sarkoomi ravis pembrolizumabi, alveolaarse pehmete kudede sarkoomi ravis sunitiniibi, pembrolizumabi [86]. ESMO 2018. aasta ravijuhendis [87] soovitatakse üksikuid sihtmärkravimeid, kuid nende kasutamine ei eelda muutuste suhtes testimist. ESMO ütleb, et tõendus ALK-positiivsetel patsientidel krisotiniibi kasutamiseks on veel ebapiisav. Erinevate sarkoomide kohta vt pikemalt lisas 4.

4.3.9. Teadmata algkoldega kasvajakad

Palju on arutatud, kas teadmata algkoldega kasvajate (ingl *cancers of unknown primary site*, CUP) metastaasi geneetiline uurimine võiks viia täpsema diagnoosi ja ravivalikuni. Nii ESMO kui ka NCCNi ravijuhendites öeldakse, et praegu ei saa CUP puhul soovitada, et geeniprofiili määrataks igapäevases kliinilises praktikas [88, 89]. Uuringutes ei ole õnnestunud näidata, et leitud geenimuutustest lähtuva sihtmärkravi kasutamine parandaks CUP-patsientide tulemusnäitajaid. Samas on ESMO NGSi soovitustes [7] öeldud, et ka CUP puhul võib kasutada paneeltesti, kuigi sellel ei ole I taseme tõendust.

4.3.10. Müeloproliferatiivsed haigused

Sagedasemate krooniliste müeloproliferatiivsete haiguste (KMPH; polütsüteemia, primaarne müelofibroos, essentsiaalne trombotsüteemia) kahtlusel tuleb määrata JAK2, CALR ja MPL mutatsioonide esinemist (ESMO 2015 [90], NCCN 2020 [91]), mis on haiguste diagnoosimise üks eeldustest. Nende mutatsioonide puudumisel soovitatakse haiguse klonaalse päritolu tõestamiseks uurida haigeid teiste sagedamini esinevate (nt ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, IDH2, SRSF2, SF3B1) mutatsioonide suhtes [91]. NCCN soovib välistada ka BCR-ABL1 geenifusiooni esinemise [91].

Primaarse müelofibroosi korral kasutatakse eri riskiskooringsid, mis aitavad prognoosida haigete elulemust ja ägeda leukeemia tekkeriski. Uuemad riskiskooringsid eeldavad ka geenimuutuste suhtes testimist. Näiteks kasutades müelofibroosi riskiskooringut MIPSS70+, tuleb määrata CALR1 ja suure molekulaarse riskiga mutatsioonide (ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF1, IDH1, IDH2) esinemist [91, 92]. Suure riskiga patsientidel on soovitatud ravimeetod vereloome tüvirakkude allogeenne siirdamine [91]. MIPSS70+ riskiskaalat soovib kasutada NCCN [91]. ESMO ravijuhendis mainitud vanemad riskiskaalad mutatsioonide testimist ei nõua [90]. Tõelise polütsüteemia riski taseme hindamiseks geenimuutuseid uurida vaja ei ole [90, 91]. Essentsiaalse trombotsüteemia tromboosiriski mõjutab muu hulgas JAK2 mutatsiooni esinemine [91].

Müelofibroosi ja tõelise polütsüteemiaga patsientide ravis kasutatakse sihtmärkravi JAK2 inhibiitoritega, sõltumata JAK2 mutatsiooni esinemisest. **Eestis on soodusravimite nimekirjas müelofibroosi näidustusega ruksolitiniib.** Kuigi ruksolitiniibi ametlik näidustus ei ole seotud haiguse riskiga, siis EHK soodusravimite loetelus on nõue, et patsient kuuluks mõõduka või suure riski rühma.

KMPH sekka kuulub ka **krooniline müeloidleukeemia** (KML). KMLi kahtlusel tuleb kindlaks teha Philadelphia kromosoomi esinemine – muutus, kus 9. ja 22. kromosoomi vahel on geenimaterjal ümber paiknenud (tähistatakse t(9;22)) ning mille käigus tekib BCR/ABL1 liitgeen [93–98]. BCR/ABL1 liitgeen eristab KMLi teistest müeloproliferatiivsetest haigustest [96–98]. Harva esineb t(9;22) ka teiste leukeemia alavormide puhul [93, 99, 100]. KMLi-patsientidel tuleb BCR/ABL1 domeeni mutatsioone uurida siis, kui haigus on esmavaliku ravi foonil progresseerunud (ESMO 2017 [96], NCCN 2020 [97], ELN 2020 [98]) või kui esmavaliku ravile esineb resistentsus [98]. Tabelis 9 on ravijuhendites soovitatud sihtmärkravimid KMLi ravis.

4.3.11. Müelodüsplastilised sündroomid

Müelodüsplastilised sündroomid (MDS) on pahaloomuliste vereloomehaiguste rühm, mille korral ei küpse vererakud luuüdis normaalselt. MDSi puhul on geenitestidel diagnostiline roll, selgitamaks välja haiguse alavormi (nt SF3B1 mutatsiooni esinemine ringjate sideroblastidega MDSi korral), ning prognostiline roll, hindamaks haiguse riski progresseeruda ägedaks müeloidleukeemiaks. Riskiastmest sõltub patsiendi ravivalik, muu hulgas vereloome tüvirakkude allogeense siirdamise näidustus. Nii ELNi [101] kui ka NCCNi [102] ravijuhistes soovitatakse riskitaseme määramiseks muu hulgas määrata geenimutatsioone. ESMO ravijuhend pärineb aastast 2014, mistõttu pole sealne info sihtmärkravi ja geenimuutuste määramise kohta nüüdisajastatud [103].

Ühe sellise vereloomehaiguse, kroonilise müelomonotsüüt leukeemia korral soovitatakse ELNi ravijuhises määrata vähemalt ASXL1, NRAS, RUNX1 ja SETBP1 geenimutatsiooni, et hinnata haiguse riskiastet. Võimalusel soovitatakse kasutada vähemalt 20 geeniga paneeltesti. [104]

4.3.12. Ägedad leukeemiad

Äge lümfoblastleukeemia (ÄLL) on eelkõige lapseas esinev pahaloomuline vereloomekasvaja. Harva esineb ka ÄLLi puhul Ph⁺ alavormi, mis moodustab 2% lapseas ja 25% täiskasvanu eas diagnoositud ÄLLidest. Selle vormi korral on näidustatud koos keemiaraviga türosiinkinaasi inhibiitorite kasutamine. Philadelphia-taoline ÄLL moodustab 10–15% B-rakulistest ÄLLi juhtudest, mille korral tekib sarnaselt Ph⁺ leukeemiale aktiivne türosiinkinaas. Sagedamini on haiguse tekkega seotud järgmised geenid: ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, CSF1R, CRLF2, JAK2 ja EPOR [105]. Ka Philadelphia-taolise ÄLLiga patsiendid vajavad kombineeritud ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega.

Ph⁺ ÄLLi patsientidel tuleb uurida BCR/ABL1 domeeni mutatsioone siis, kui esmavaliku raviga haigus progresseerub ja on vaja ravimit vahetada või kui esineb retsidiiv (ESMO 2016 [94], NCCN 2020 täiskasvanud [93] ja 2019 lapsed [95]). Teiste geenimuutuste (nt IKZF1, CDKNA2A/B, PAR1, BTG1, EBF1, PAX5, ETV6, RB1) määramine on vajalik patsientide riskirühmadesse jagamisel [93, 94]. Suure riski korral on näidustatud vereloome tüvirakkude allogeenne siirdamine [93, 94].

Ägeda müeloidleukeemiaga (ÄML) patsientidel tuleb määrata palju geenimuutusi, mis on üks teguritest, mille alusel jagatakse patsiendid kolme riskikategooriasse. Haiguse riskikategooriast sõltub sihtmärkravimite ja keemiaravimite kombineeri-

mine ning annustamine (ESMO 2020 [106], NCCN 2019 [107], ELN 2017 [108]). Riskikategooriate määramisel on olulised ka kromosoomide koopiaarvu muutused ja kromosomaalsed aberratsioonid. Haiguse alatüübi määramiseks on vaja teada NMP1, CEBPA ning RUNX1 geeni mutatsioonistaatust [106–108]. FLT3 mutatsiooni esinemisest sõltub sihtmärkravi kasutamine ja prognoos ning TP53 ja ASXL1 mutatsioone seostatakse halva prognoosiga [106–108]. Lisaks soovitatakse haigetel uurida IDH1 ja IDH2 mutatsiooni esinemist, arvestades sihtmärkravi võimalust [106, 107]. Kui väikse geneetilise riskiga haigetel on võimalik tervistuda intensiivse keemiaraviga, siis keskmise ning suure riski korral on peale intensiivse keemiaravi näidustatud vereloome tüvirakkude allogeenne siirdamine. Tabelis 9 on esitatud kõik sihtmärkravimid, mida on ravijuhendites soovitatud ÄLLi, ÄMLi ja KMLi raviks.

Tabel 9. Ägedate leukeemiate ja kroonilise müeloidleukeemia ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim	Näidustus	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
imatiniiib ^{*(KML, ÄLL)}	ÄLL (sh lapsed), KML	Liiga palju vastunäidustatud muudatusi siin üles loetlemiseks [93, 97]	BCR-ABL1 kinaasi domeeni mutatsioon: 38,5–55,6% E255K/V: 2,6–7,1%	[109–115] [109, 110, 112, 114, 116]
nilotiniib ^{*(KML)}	ÄLL, KML	T315I– või Y253H– või E255K/V– või F359V/C/I– või G250E–	F317L: 1,3–10,4% F359V/C/I: 3,4–7,4% G250E: 3,2–6,3% T315I: 2,0–29,2%	[110–112, 115, 116] [109–112, 116] [109–112, 116] [109–112, 115–118]
dasatiniib ^{*(KML)}	ÄLL (sh lapsed), KML	T315I/A– või V299L– või F317L/V/I/C–	V299L: 0,1–2,1% Y253H: 2,2–6,9%	[110–112] [110–112, 116]
ponatiniib	ÄLL, KML	T315I		
bosutiniib ^{*(KML)}	ÄLL, KML	T315I– või V299L– või G250E– või F317L–		
inotuzumab-osogamitsiin	ÄLL	Ph+ või Ph–	Ph+: lapseas 3–5% täiskasvanueas 25%	[119]
blinatumo-mab [*]	ÄLL	Ph–		
midostauriin [*]	ÄML	FLT3	FLT3-ITD: 18,9–30% FLT3-TKD: 7–10,1%	[120–126] [120, 121]
gilteritiniib	ÄML			

Tabel 10. Kroonilise lümfotsütleukeemia ravis kasutatavad sihtmärkravimid

Ravim	Määratav muutus	Muutuse esinemise osakaal	Viited
ibrutiniib*, venetoklaks*, idelalisiib	TP53, IGHV	TP53: 19% (Eestis)	TÜK kliinilise geneetika keskuse andmed
duvelisiib [§] , akalabrutiniib [§]	—		
rituksimab*, obinutuzumab*	—		

Kaldekirjas on ravimid, millel pole Eestis 2020. aastal müügiluba (sõltumata näidustusest).

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis selle kasvaja puhul ravikindlustuse vahenditest.

§ – soovitus on ainult NCCNi ravijuhendis.

4.4. Ravijuhendite soovitused Eesti kontekstis

Kuigi ravijuhendites võidakse mitmel pool anda soovitus kasutada üksikteste, siis teatud juhtudel ei ole Eestis võimalik neid teste teha või oleks need sama kallid kui paneeltestid.

Hematoloogias on paneeltestid kasutusel igapäevaselt. Kui näiteks lümfoplasmo-tsütaarse lümfoomi korral määrata MYD88 või karvrakkleukeemia korral BRAFi mutatsioonide esinemist üksiktestidega, tuleb kasutades reaallaja PCRi lisada ka alati mutatsioonpositiivsed ja mutatsioonnegatiivsed kontrollproovid, mis suurendavad kogu analüüsi hinda.

Rinnavähi puhul soovitatakse PIK3CA mutatsiooni määrata PCRi-põhise testiga, kuid selleks peab analüüsima vähemalt kolme eri aminohapet ning analüüsi tuleb kaasata iga aminohappe suhtes mutatsioonpositiivne ja mutatsioonnegatiivne kontrollproov. Sellisel juhul tuleks mutatsioonpositiivsed kontrollproovid andmekogudest sisse osta, mis suurendab veelgi testide hinda. Lisaks ei ole need testid praegu Eestis kättesaadavad.

Kesknärvisüsteemi kasvajate juures mainiti, et MGMT promootori metülatiooni määramiseks võib kasutada pürosekveneerimist, kuid Eestis tuleks esmalt õige instrument soetada.

Eestis võib uue üksiktesti sisse toomine tähendada, et tuleb osta instrumente, välja töötada uusi teste meie laborites või koguda patsientide proove pikema aja jooksul. Kasutades Sangeri sekveneerimist, mis ei nõuaks lisainvesteeringuid instrumen-

tidesse, kaotaksime jällegi märgatavalt sensitiivsuses. Seega võib Eestis teatud üksiktestide puhul olla kuluefektiivsem määrata ka üksikuid muutusi paneeltestiga.

4.5. Seisukohad ravijuhendites paneeltestide eeliste kohta

Ravijuhendites on väga vähe paneeltestide ja üksiktestide vahelisi võrdluseid. Enamasti on paneelteste mainitud kui ühte võimalikku testimismeetodit ja sobilikud on ka valideeritud üksiktestid. Igal pool rõhutatakse paneeltesti kvaliteedistandarditele vastamise olulisust nagu teistegi testimismeetodite puhul.

Paneeltesti eelistamise põhjustena tõstetakse **MVRKV** puhul esile koe võimalikult optimaalne kasutamine, koe raiskamise vältimine ning õigeaegne sihtmärkravi alustamine [17]. Lisaks tuleb paneeltesti puhul silmas pidada, milliseid teste paneel teha võimaldab, sest kõik ei pruugi määrata translokatsioone nagu ALK ja ROS1 [17]. Enamikus ravijuhistes soovitatakse muutuseid eraldi määrales ALK translokatsiooni suhtes uurida patsiente esmalt IHKga, mida tuleks seejärel kinnitada FISHiga [17]. Kuigi paljud NGS-testid (eelkõige RNAI põhinevad) on ALK ja ROS1 muutuste määramisel IHK ja FISHi meetodi alternatiiv, ei ole praeguseks ajaks siiski lõplikult selge, kas kohene ja ainult NGSil põhinev geneetiline testimine on täpsem, kiirem ja kuluefektiivsem [137, 138].

ESMO **jämesoolevähi** ravijuhendites ei soovitata igapäevaselt paneelteste kasutada ning jäetakse need vaid kliinilisteks uuringuteks [41, 42]. Ka ESMO NGSi raportis ei peeta jämesoolevähi puhul NGSi kasutamist igapäevapraktikas vajalikuks, kuid kui sellega ei kaasne lisakulusid, on see sobilik alternatiiv PCRile [7]. NCCN ei eelista ühtegi meetodit teisele (nt sekveneerimine, FISH), muutuste uurimiseks sobivad nii üksikanalüüsid kui ka paneeltest [43, 44]. Paneeltesti eelisena esitatakse haruldaste, aga kliiniliselt oluliste muutuste, nagu näiteks NTRK fusiooni tuvastamine [43]. ESMO ravijuhendis on mainitud ka testitulemuse saabumise kiiruse vajalikkus, mis ütleb, et RASi geenitesti vastus peaks > 90% juhtudest saabuma ≤ 7 tööpäeva jooksul [41].

ESMO **eesnäärmevähi** ravijuhendis ei anta soovitusi geenitestide metoodika kohta [55]. NCCNi ravijuhendis öeldakse, et paneeltesti võib kaaluda iduliini mutatsioonide määramiseks (vt ptk 4.3.3) ja tuleb eelistada MSI määramiseks (sel juhul spetsiaalselt eesnäärmevähi uurimiseks valideeritud paneeltesti) [56].

Sapiteede kasvaja ravijuhendites ei puudutata geenitestimise metoodikat [57, 58].

Munasarjavähi puhul soovitatakse NCCNi ravijuhendis kasutada BRCA somaatiliste mutatsioonide määramiseks paneeltesti ja MSI jaoks PCRi [70]. ESMO ravijuhendis ei anta metoodika kohta soovitusi [69].

Nahamelanoomi puhul soovitab NCCN teha paneeltesti, kui see on jõukohane, aga ka siis, kui patsienti uuriti esmalt üksiktestiga BRAFi muutuse suhtes ning see oli negatiivne [75]. ESMO ravijuhendites ei anta metoodika kohta soovitusi [74, 76].

Kesknärvisüsteemi kasvajate puhul soovitatakse IDH mutatsiooni (IDH1-R123H) määramiseks kasutada IHKd ja negatiivse vastuse korral IDH1 ja IDH2 sekveneerimist (nt Sangeri sekveneerimist, NGSi) [84, 85]. 1p19q kodeletsiooni määramiseks sobivad FISH [84, 85], PCR [85] ja NGS [85] ning MGMT promootori metületsiooni määramiseks metületsiooni spetsiifiline PCR [84, 85] ja pürosekveneerimine [84, 85].

Müeloproliferatiivse haiguse kahtlusel soovitab NCCN määrata verest JAK2 V617Fi mutatsiooni esinemist, kasutades PCRi, ning kui see on negatiivne, määrata ka CALRi, MPLi ja JAK2 12. eksoni mutatsioonide esinemist või teha kohe NGS-paneel, mis sisaldab nii JAK2, CALRi kui ka MPLi [91]. ESMO ravijuhendis ei anta metoodika eelistuste kohta soovitusi [90]. **Müelodüsplastilise sündroomi** (MDS) kahtlusel soovitab NCCN haiguse diagnoosimisel kasutada geenipaneeli, mis hõlmab MDSi jaoks diagnostiliselt ning prognostiliselt olulisi genee [102].

Kroonilist müeloidleukeemiat defineeriva Ph kromosoomi määramiseks kasutatakse tsütogeneetilisi uuringuid (vaadatakse kromosoomi) ja RT-PCRi [96–98]. BCR/ABL1 domeeni mutatsioonide uurimiseks tuleb võtta appi sekveneerimine [96–98], kuid vaid ELNi ravijuhendis tõstetakse esile, et selleks peaks eelistama NGSi. ESMO ja NCCN jätavad meetodi valiku lahtiseks. Kui BCR/ABL1 mutatsioone ei leita, soovitab NCCN teha spetsiifilise NGS-paneeltesti (ingl *myeloid mutation panel*) [97].

Ägeda lümfoblastleukeemia (ÄLL) puhul on sageli tegu suuremat DNA ala hõlmavate geenimuutustega, mitte punktmutatsioonidega, mistõttu on diagnoosimisel vaja kombineerida tsüto- ja molekulaargeneetilisi meetodeid. Ühe ÄLLi alavormi, Ph+ ÄLLi korral uuritakse BCR/ABL1 domeeni mutatsioone, nagu ka kroonilise müeloidleukeemiaga patsientidel (vt eespool). Philadelphia-taolise ÄLLile omaseid muutuseid uuritakse tsütogeneetiliste meetoditega. NGSi nähakse kui aina enam kasutatust leidvat meetodit, sh riskirühmadega seonduvate muutuste määramisel. [93, 94, 98, 105]

Ägeda müeloidleukeemia korral soovitatakse võimaluse korral kasutada muutuste uurimiseks NGSi [106, 107].

Geneetiliste muutuste testimine on **kroonilise lümfotsüüt leukeemia** korral vajalik, kui haigus muutub sümptomaatiliseks ja patsient vajab ravi [134, 135]. TP53 mutatsiooni määramiseks soovitatavad International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCCL) ja NCCN sekveneerimist [134, 136].

4.6. Analüüsimaterjal

Soliidtuumorite ravijuhistes soovitatakse kasutada koeproovist võetud analüüse. ESMO 2016. aasta metastaatilise jämesoolevähi konsensusdokumendis rakuvaba DNA analüüse tavapraktikas ei soovita, sest puudub piisav tõendus [41]. Kopsuvähi puhul tuleb analüüsimaterjalina eelistada kudet [16, 17], sest kuigi rakuvaba DNA analüüsid on väga spetsiifilised, on neil madal tundlikkus (valenegatiivsete tulemuste määr kuni 30%) [17]. Kui mingil põhjusel ei ole see võimalik (nt patsiendi seisund ei võimalda võtta biopsiat, koepõhiseks analüüsiks ei ole piisavalt materjali), võib vajaduse korral teha rakuvaba DNA analüüsi [17]. Negatiivne tulemus tuleks siiski kinnitada koeproovist tehtud analüüsiga [16]. Hematoloogiliste kasvajate korral on analüüsimaterjal veri või luuüdi aspiratsioonimaterjal.

4.7. Geenitestide kulutõhusus

ESMO NGSi raportis [7] juhiti tähelepanu sellele, et NGSi kasutamismahud peaksid olema riiklikult reguleeritud, sest tõendus nende kulutõhususe kohta on nõrk.

MVRKV-patsientide uuringus [139] oli kasuteguri (*utility*) mõõduks nende patsientide osakaal, kellele määrati sihtmärkravim. NGS-meetodil testimist võrreldi järjestikuse testimisega ja NGSi abil leiti 1% võrra rohkem EGFR-positiivset kopsuvähki. NGS-meetodil testimisega ei kaasnenud lisakulusid, sest selles uuringus olid NGS-meetodil testimise kulud ühe patsiendi kohta \$1579 ja järjestikusel testimisel \$1469.

Teises sarnase ülesehitusega MVRKV-haigetel tehtud uuringus [140] määrati paneeltesti rühmas sihtmärkravi 21%-le ja järjestikuse testimise rühmas 19%-le haigetest. NGSi rühmas oli keskmine eluiga 1,20 aastat ja järjestikuse testimise rühmas 1,14 aastat. NGSi täiendkulu tõhususe määraks kujunes \$148 478 iga võidetud eluaasta kohta.

Testimise kulutõhusust hinnati suure riskiga rinnavähiga haigetel [141] kliinilise uuringu OPTIMA andmetel, kus tavapäras (geenitestita) raviotsust kemoteraapia kasutamiseks võrreldi geenitestimispõhise raviotsusega. Kasutusel oli kümme testimise skeemi ja kõigi nende korral oli võrreldes standardotsusega tervisevõit 0,17–0,20 QALY patsiendi kohta. Ükski testidest ei osutunud teistest kulutõhusamaks.

Puuduvad uuringud geenitestide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta, mis näitaksid nende kasutamisest tulenevat tervisekasu viisil, nagu on harjutud mõõtma ravi-tegevuste, ravimite ja haigusi ennetavate sekkumiste tervisekasu, mis väljendub kas pikema eluea, parema elukvaliteedi või ärahoitud haigusjuhtudena. Diagnostilised testid, vahendid ja meetodid avaldavad tervisekasu ainult koos järgneva ravitegevusega.

4.8. Kokkuvõte

Sihtmärkravi kasutatakse soliidtuumoriga patsientidel, kelle haigus on jõudnud kaugelearenenud staadiumisse. Kaugelearenenud haigusega patsientidel on sihtmärkravi vahel I rea valik (näiteks jämesoolevähk, mitteväikerakk-kopsuvähk), vahel viimase rea valik (nt kolangiokartsinoom). Sihtmärkravi tegemise eeldus on patsiendi piisavalt hea üldseisund, et taluda edasist ravi. Erandiks on munasarjavähiga patsientidel BRCA mutatsiooni määramine, mida soovitatakse teha kõigile diagnoosi saanutele. Hematoloogiliste ja kesknärvisüsteemi kasvajate korral on geenitestide tegemine osa diagnostikast ja omab prognostilist väärtust – mõlemad omakorda suunavad ravivalikuid.

Eestis on haigekassa rahastusega sihtmärkravimeid järgmiste kasvajate raviks: mitteväikerakk-kopsuvähk, jämesoolevähk, munasarjavähk, melanoom, leukeemia eri alavormid, hulgimüeloom, lümfoomide eri alavormid, neuroblastoom ja müelofibroos.

Ravijuhendites soovitatakse eelistada paneeltestide üksiktestide järjestikusele rakendamisele mitteväikerakk-kopsuvähi [16, 17] ja ägeda müeloidleukeemia [106, 107] korral. Lisaks soovitatakse kasutada parema tundlikkusega NGSi kroonilise müeloidleukeemia [97, 98] ja kroonilise lümfotsüüt-leukeemia [134–136] korral ning BRCA1 ja BRCA2 mutatsiooni määramiseks eesnäärme- ja munasarjavähi korral [7]. Seda tingimusel, et paneeltest katab kõik asjakohased mutatsioonid ning teste hinnatakse laboris, mis osaleb pidevalt testimiskvaliteedi tagamise välishindamise süsteemis. Tabelis 11 on toodud kokkuvõtte ravijuhendite soovitusetest geenimuutuste uurimise kohta.

Tabel 11. Soovitused ravijuhendites geenimuutuste uurimiseks

Paige	Ravijuhendid	Uuritavad muutused
Mitteväikerakk-kopsuvähk	ESMO [16] NCCN [17], ESMO NGS [7]	EGFR, ALK, ROS1, BRAF EGFR, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, NTRK
Jämesoolevähk	ESMO [41] NCCN [43, 44] ESMO NGS [7]	NRAS, KRAS, BRAF, MSI NRAS, KRAS, BRAF, MSI, HER2, NTRK NRAS, KRAS, BRAF, MSI, NTRK
Eesnäärmevähk	ESMO [55], NCCN [56] ESMO NGS [7]	BRCA1/2, MSI , DNA parandamise geenid BRCA1/2, MSI, PTEN
Kolangiokartsinoom	NCCN [58], ESMO NGS [7]	IDH1, FGFR2, MSI, NTRK
Munasarjavähk	ESMO [69] NCCN [70] ESMO NGS [7]	BRCA1/2, RAD51C/D, BRIP1, PALB2 BRCA1/2, MSI, NTRK BRCA1/2
Nahamelanoom	ESMO [74], NCCN [75] ESMO [76]	BRAF, KIT, NRAS BRAF
Glioom	ESMO [84] NCCN [85]	IDH1, IDH2, 1p19q, MGMT IDH1, IDH2, 1p19q, MGMT, ATRX, TERT
Müelofibroos, essentsiaalne trombotsüteemia	ESMO [90] NCCN [91]	JAK2, CALR, MPL JAK2, CALR, MPL, BCR-ABL1, suure riskiga mutatsioonid riski hindamiseks
Tõeline polütsüteemia	ESMO [90], NCCN [91]	JAK2
KML	ESMO [96], NCCN [97], ELN [98]	BCR/ABL1 liitgeeni esinemine, ravi ebaõnnestumisel BCR/ABL1 domeeni mutatsioonid
ÄLL	ESMO [94], NCCN [93, 95]	Eri mutatsioonid riskrühma määramiseks (nt IKZF1, PAR1, CDKNA2A/B, BTG1, EBF1, PAX5, ETV6) Ravi ebaõnnestumisel BCR/ABL1 domeeni mutatsioonid
ÄML	ESMO [106] NCCN [107] ELN [108]	FLT3, NPM1 (soovituslikud muutused: IDH1, IDH2, CEBPA, ASXL1, RUNX1, TP53) FLT3, NPM1, IDH1, IDH2, CEBPA, ASXL1, RUNX1, TP53, CKIT NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1
KLL	ESMO [134], NCCN [135], iwCLL [136]	TP53

Rasvases kirjas on märgistatud ESMO ravijuhendi real muutused, mille uurimist peetakse vajalikuks kõikides ravijuhendites.

* – vaid perekondliku haiguse esinemise kahtlusel.

5. Molekulaarse profileerimise ja sihtmärkravi kasutamine Eestis

Siinses peatükis kirjeldatakse kasvajaid, mille korral on geenitestidel tähtis osa ning Eesti kliinilises praktikas geenitestide tegemine juurdunud.

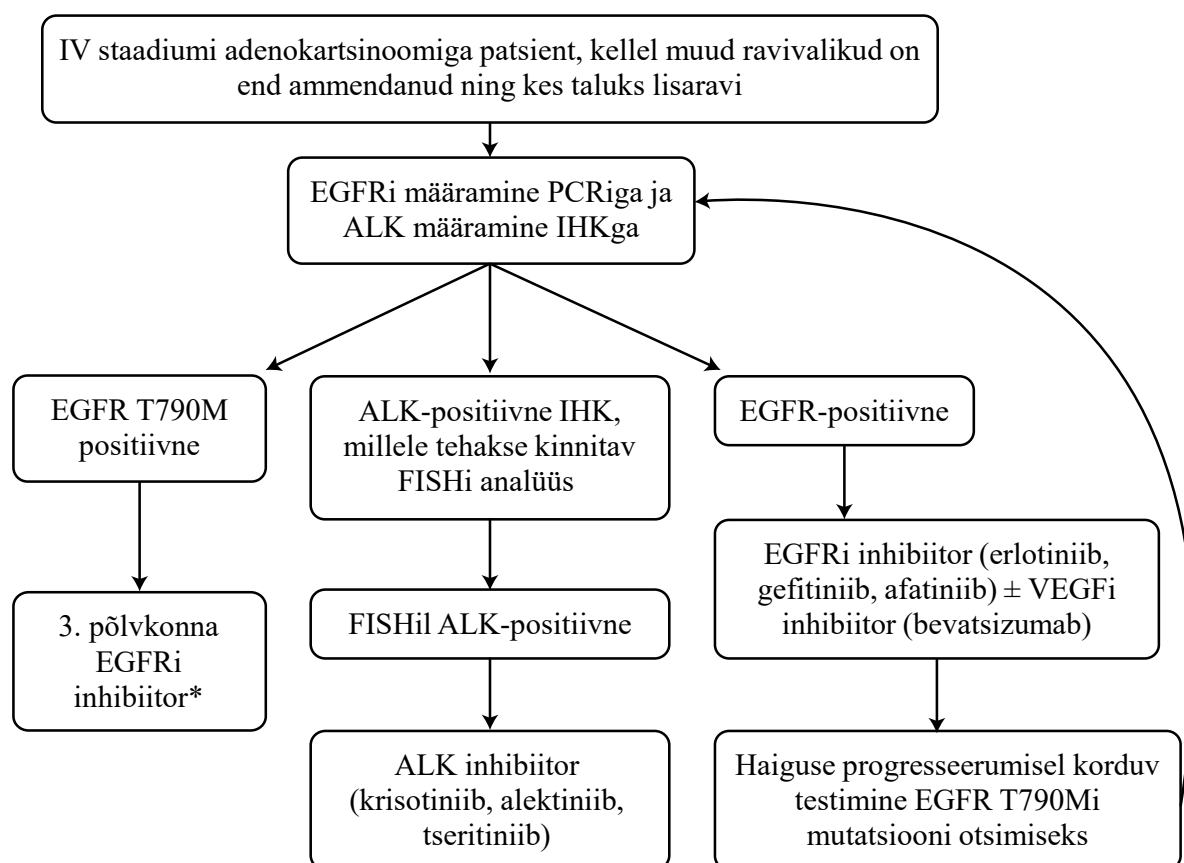
5.1. Mitteväikerakk-kopsuvähk

Eestis määratakse kõigil IV staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) adenokartsinoomidel EGFRi mutatsiooni ja ALK translokatsiooni esinemist. Kui EGFRi mutatsiooni määramiseks kasutatakse reaalaja PCRi, siis ALK translokatsiooni määramiseks tehakse IHK, mille positiivne vastus kinnitatakse üle FISHiga. *Lisaks määratakse kõigil IV staadiumi adenokartsinoomiga patsientidel IHKga PD-L1 ekspressiooni, kuid kuna seda ei saa määrata NGS-meetodil, on jäetud see raporti fookusest kõrvale.* EGFR-positiivsete ravis kasutatakse EGFRi inhibiitoreid ja ALK-positiivsete ravis ALK inhibiitoreid (vt joonis 2).

Teatud mutatsioonide (nt EGFR T790M) korral on kinnitatud ka resistentsust sihtmärkravile [17]. Esmast T790Mi mutatsiooni esineb väga harva, ligikaudu 1% juhtudest [142]. Pärast esimese rea EGFRi-vastast ravi on T790Mi mutatsiooni teke põhiline ravi resistentsuse allikas juba 55% haigetest [143, 144]. Viimase tõttu on EGFRi mutatsioone vaja testida korduvalt, nii enne ravi alustamist kui ka haiguse progresseerumisel. EGFR T790Mi mutatsiooni tekkimisel on efektiivne 3. põlvkonna EGFRi inhibiitor (osimertiniib), juhul kui seda ei ole esimese rea ravis veel kasutatud [145].

Lähiaastatel on ette näha EGFRi testimist vajavate patsientide arvu kasvu, sest raporti valmimise ajaks on esmaseid viiteid selle kohta, et EGFRi mutatsiooni esinemisel on sihtmärkravi efektiivne samuti lokaalse ja lokoregionaalse levikuga MVRKV adjuvantses ravis [146]. Viimane muutub standardseks ravikäsitluseks lähiaastatel, pärast vastava näidustuse registreerimist Euroopas.

ROS1 translokatsiooni määramine ei ole osa igapäevapraktikast, sest EHK ei kom-penseeri ainsat Euroopas ROS1-positiivsetele näidustatud ALK inhibiitorit kriso-tiniibi. Ka teistele ravijuhendites soovitatud mutatsioonide (BRAF, NTRK, MET, RET) määramisele ei pöörata Eestis praegu tähelepanu, sest nende esinemisel kasutatav sihtmärkravi pole läbinud kõiki kliinilise uuringu faase, mis võib olla ka põhjus, miks need pole saanud EHKst rahastust.



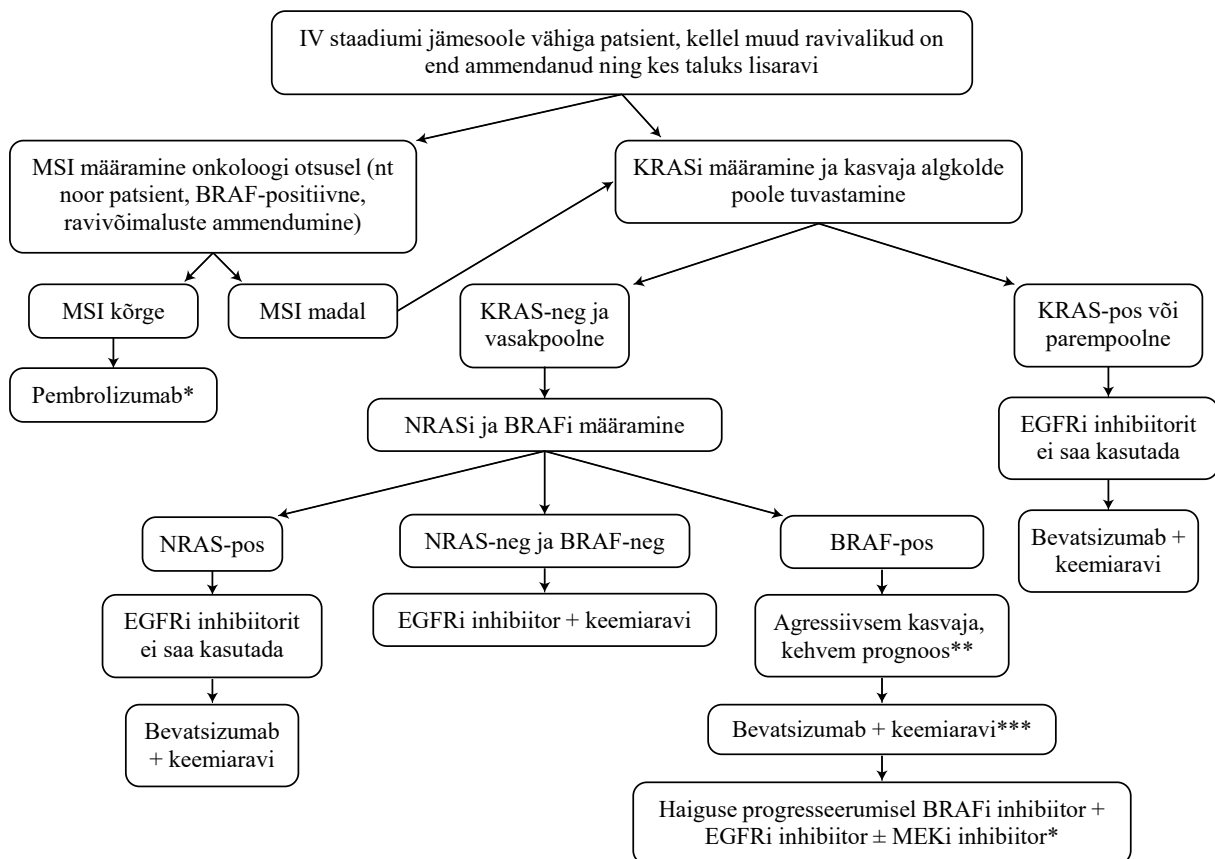
Joonis 2. Kopsu adenokartsinoomiga IV staadiumi patsiendi käsitus Eestis

* – juhul kui seda ei ole esimese rea ravis veel kasutatud.

Hiljuti avaldatud uuringu alusel on kõigi eespool mainitud geneetiliste muutuste esinemist analüüsitud vaid 8%-l adenokartsinoomiga patsientidest [147]. Madala testimise määra põhjuseid on mitu, kuid eelkõige on need seotud testimiseks vajaliku koe vähesusega, eri meetodite kasutamisega (IHK, FISH, NGS) ning rahastuse puudumisega [147]. Lisapõhjustena võib esile tõsta, et mõnel geneetilisel muutusel ei ole olulist mõju kliinilisele otsustusprotsessile, sest neil ei ole piisavat tõendus- põhisust (nt KRAS) ning paljudel juhtudel välistab geneetilise muutuse testimise ravimi näidustuse registratsiooni puudumine Euroopas (nt MET amplifikatsiooni raviks kasutatav krisotiniibi näidustus on registreeritud USAs, kuid mitte Euroopas). Eeltoodust lähtudes on tähtis, et iga riik, sh Eesti kujundaks talle sobiva kasvajakoe geneetilise testimise praktika vastava kasvajapaikme kohta ise ning täiendaks seda jooksvalt tõenduspõhise info kättesaadavuse järgi.

5.2. Jämesoolevähk

Eestis määratakse kõigil metastaatilistel jämesoolevähiga patsientidel ravi eel KRASi, NRASi (eksonid 2, 3 ja 4) ning BRAFi (V600E) mutatsioonide esinemist. Onkoloogi otsuse järgi määratakse üksikutel juhtudel ka MSI-d (vt joonis 3). Muutuste määramiseks kasutatakse reaallaja PCRi, millega on võimalik korraga määrata ühte või kahte (NRAS ja BRAF koos) märklauda. KRAS-, NRAS- ja BRAF-negatiivsetele patsientidele saab teha sihtmärkravi EGFRi inhibiitoriga (tsetuksimab, panitumumab), mida soovitatakse ka ravijuhendites (vt ptk 4.3.2). BRAF-positiivsetele soovitatakse BRAFi, EGFRi ja MEKi inhibiitori kombinatsiooni, kuid Eestis pole need ravimid kättesaadavad. Seetõttu kasutatakse nii RAS- kui ka BRAF-positiivsete patsientide raviks bevatsizumabi koos keemiaraviga. Harvem esinevate muutuste (nt HER2, NTRK, ALK, ROS1) [43, 44] määramine pole tavapraktika ning neil sihtmärkravimitel puudub jämesoolevähi raviks Eestis näidustus. Kõrge MSIga patsientidel soovitatakse kasutada PD-1-vastaseid preparaate (vt tabel 5) [44], kuid Eestis pole neil jämesoolevähi raviks näidustust [4]. Patsientide käsitlust kirjeldab joonis 3.



Joonis 3. Jämesoolevähiga patsiendi käsitlus Eestis

* – pole Eestis näidustust.

** – ravivastus EGFRi inhibiitorile on väga ebatõenäoline.

*** – eelistada tuleks agressiivsemat keemiaravi skeemi.

5.3. Eesnäärmevähk

Praegu korraldab Eestis olapariibi ravimfirma nn *patient access*'i programmi, kus firma annab lühikese aja jooksul tasuta ravimit. See on näidustatud patsientidele, kes progresseeruvad n-ö II liini hormoonravi peal (abirateroon ja enzalutamiid). 2021. aastast peaks ravi kompenseerima samadel näidustustel ka haigekassa. Sel juhul oleks näidustatud kõigi metastaatiliste eesnäärmevähihaigete testimine haiguse metastaseerumise hetkel, sest selle kasvajaga patsientide seas on BRCA mutatsioonide esinemine sage (somaatilisi mutatsioone 7,3% [148] ja iduliini mutatsioone 5,3–6,2% [148, 149]).

Kuigi ravijuhiste järgi peaks eesnäärmevähiga patsientidel määrama geenimuutuste esinemist nii veres kui ka kasvajakoes, siis programmi raames on saadetud Põhja-Eesti Regionaalhaigla patsientide vereproovid Tartu Ülikooli Kliinikumi, et määrata iduliini BRCA1 ja BRCA2 mutatsioone ning muutuseid pärilikkusaine kahjustuse parandamisel osalevas 11 geenis. Koost somaatiliste BRCA mutatsioonide määramine on oluline, sest muutuseid esineb sagedamini kui munasarjavähi puhul, kuid eesnäärmevähi puhul raskendab somaatiliste mutatsioonide uurimist sageli analüüsiks vajaliku koe vähesus. Tartu Ülikooli Kliinikumi patsientidel on määratud ka kasvajakoest somaatiliste mutatsioonide esinemist.

5.4. Kolangiokartsinoom

Eestis ei ole sapiteede kasvajaga patsientide geneetiline uurimine osa igapäeva-praktikast, sest testide eest peab patsient tasuma ise. Lisaks pole kliiniliselt oluliste muutuste leidmisel haigekassa rahastatud ravimeid, mistõttu tuleks patsientidel tasuda ka ravi eest või suunata nad kliinilisse uuringusse. Viimaste leidmine lähikärgbruskonnast on aga keerukas, sest puudub uuringute kohta infot koordineeriv võrgustik.

5.5. Munasarjavähk

Eestis määrati siiani BRCA mutatsioonide esinemist ainult IV staadiumi munasarjavähiga patsientidel. Alates 2020. aasta juulist on rahastus ravimile olemas kõigile patsientidele sõltumata kasvaja staadiumist, kuid kliinilisse praktikasse pole kõigi testimine veel juurdunud. Sihtmärkravi tegemiseks sobib nii iduliini kui ka somaatilise mutatsiooni esinemine, sagedamini määratakse iduliini mutatsiooni esinemist verest. Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse

andmetel määratakse aastas umbes 35 patsiendil koeproovist somaatiliste ja umbes 70 patsiendil verest iduliini mutatsioonide esinemist. Kõik BRCA mutatsioonide määramised tehakse Tartus NGS-paneeltestil (vt ptk 6.5). Levinuim põhjus iduliini mutatsioonide sagedasemaks määramiseks on analüüsimaterjali (vere) parem kättesaadavus. Sihtmärkravi PARPi inhibiitori olapariibiga (vt tabel 7) tehakse ainult BRCA-positiivsetele nii esmase keemiaravi järel säilitusravina kui ka retsidiveerunud haiguse korral monoteraapiana.

5.6. Nahamelanoom

Eestis uuritakse kõiki lokoregionaalselt levinud (III staadium) ja metastaatilisi (IV staadium) melanome BRAFi mutatsiooni suhtes, kasutades PCRi. Sihtmärkravimid (BRAFi ja MEKi inhibiitorid, vt tabel 8) on Eestis näidustatud vaid BRAF V600 mutatsiooni esinemisel III staadiumi melanoomi adjuvantravis pärast täielikku resektsiooni ning mitteresetseeritava või metastaatilise nahamelanoomi ravis esmase valikuna. Kuigi eri ravijuhistes soovitatakse peale BRAFi mutatsiooni määramise testida teisi geneetilisi muutusi (nt NRAS, KIT, NTRK, vt ptk 4.3.6), ei muuda need praegu Eestis melanoomiga haigete käsitlust. Viimase põhjusteks on eelkõige vähene kliiniline tõendus põhjus ja kliiniliste näidustuste registratsioonide puudumine Euroopas.

5.7. Kesknärvisüsteemi kasvaja

KNSi primaarsete kasvajate esmavaliku ravi on kirurgiline, millele võib järgneda kiiritus- ja/või keemiaravi, kusjuures sihtmärkravi üldiselt ei kasutata. Kasvajakude testitakse geneetiliselt, et haiguse olemust ja diagnoosi täpsustada. IDH1 ja IDH2 testimine on vajalik eri glioomide diferentsiaaldiagnostikas ning 1p19q kodeletsiooni testimine oligodendroglioomi diagnoosi püstitamiseks. Samuti kasutatakse geneetilist testimist selleks, et hinnata, kas tsütotoksiline keemiaravi (iseseisvalt või kombinatsioonis kiiritusraviga) on konkreetse KNSi kasvaja puhul efektiivne või mitte. Alkuleerivate keemiaravimite efektiivsust näitavad nii IDH1 ja IDH2 mutatsiooni [150], 1p19q kodeletsiooni [151] kui ka MGMT promootori metületsiooni [152] esinemine. Eestis kasutatakse MLPA-meetodit (ingl *multiplex ligation-dependent probe amplification*), millega määratakse korraga 1p19q deletsiooni esinemist ning sagedasemaid muutuseid IDH1 ja IDH2 geenides. Harva kasutatakse ka FISHi või kromosomaalset mikrokiipi (nt laste ajukasvajate puhul). MGMT promootori metületsiooni määratakse metületsioonspetsiifilise MLPA-meetodil. IHKga saab

tuvastada vaid kõige sagedamini esinevat IDH1 muutust R132H. Selja- ja peaaju metastaaside (ehk sekundaarsete KNSi kasvajate) ravis kasutatakse sihtmärkravimeid algkolde paikme (nt kopsuvähk, rinnavähk, melanoom, lümfoom) vastu suunatud sihtmärkravi järgi.

5.8. Lapseea pahaloolumulised kasvajad

Sagedasimad lapseea pahaloolumulised kasvajad on leukeemiad, kesknärvisüsteemi (KNS) kasvajad (sh medulloblastoom), mesoteel- ja pehmete kudede kasvajad, luukasvajad (sh Ewingi sarkoom) ning idurakulised kasvajad.

Laste kasvajate eripära on nende harv esinemine ning suur heterogeensus kasvajarühmade sees, mistõttu on õiget diagnoosi leida keerukam – seda eelkõige lapseea KNSi kasvajate korral. Lisaks histoloogilisele leiule on tähtis tuvastada võimalikud pärilikkuseaine muutused, mis on sageli spetsiifilised kindlale diagnoosile.

Lapseea ägedate leukeemiate diagnostikat tehakse ning prognoosi hinnatakse üldjoontes nii, nagu täiskasvanutel (vt ptk-d 4.3.12 ja 5.10).

Sarkoomide puhul on eri geenitestide tegemise sihtrühmaks kõik patsiendid (sh täiskasvanud) sõltumata haiguse staadiumist, sest sageli on seda infot vaja diferentsiaaldiagnostikas, eri sarkoomivariantide eristamiseks, millest omakorda sõltub ravivalik. NGSi kasutamist geenimuutuste uurimiseks ei nõuta üheski ravijuhises.

Lapseea KNSi kasvajad on väga heterogeenne haiguste rühm ning vajalikud tsüto- ja molekulaargeneetilised uuringud sõltuvad haiguse alatüübist. Uuringute tulemusena võib täpsustada diagnoos, samuti on info tähtis, et määrata haiguste riskirühm ja sellest lähtuv ravi. Näiteks lapseea medulloblastoomi korral on vaja määrata vähemalt PTCH1, SMO, SUFU, CTNNB1 mutatsioonistaatust ning hinnata kasvajakoes GLI2, MYCN, MYC ja CDK6 amplifikatsiooni esinemist. Ravijuhises ei täpsustata, mis meetodil peaks geenimuutusi määrama, kuid selleks on võimalik kasutada ka NGS-meetodil põhinevaid paneele. [153]

NGSil põhinevaid paneele soovitatakse kasutada eri geenimuutuste tuvastamiseks lapseea soliidtuumorite puhul haiguse retsidiivi või ravirefraktaarse haiguse korral, lootuses leida sobiv sihtmärkravi. Enamasti on tegu heas üldseisundis patsientidega, kelle puhul on igati põhjendatud järgnevate ravivõimaluste otsimine ning võimaliku ravi sihtmärgi leidmisel ka ravimi kasutamine väljaspool ametlikku näidustust või lapse suunamine kliinilisse uuringusse.

5.9. Teadmata algkoldega kasvaja

Tartu Ülikooli Kliinikumis on NGS-paneeli kasutatud teadmata algkoldega kasvaja patsientidel diagnoosi täpsustamiseks. Näiteks on uuringul tuvastatud väga iseloomulik fusioon, mis aitas patsiendile leida histoloogilise diagnoosi. Seega on NGS-paneeli tegemine selle sihtrühma puhul oluline mitte ainult ravi suunamisel, vaid ka diagnoosi panemisel. Lisaks on spetsiifiliste muutuste leidmisel võimalik rakendada sihtmärkravi.

5.10. Hematoloogiliste kasvaja käsitlemine Eestis

Hematoloogiliste kasvaja diagnoosimine põhineb WHO hematopoeetiliste ja lümfoidsete kudede kasvaja 2016. aasta täiendatud klassifikatsioonil [154]. Diagnostikas on morfoloogilise uuringu kõrval järjest tähtsamaks muutumas eri pärilikkusaine ümberkorralduste, nii kromosomaalsete aberratsioonide kui ka geenimutatsioonide tuvastamine. Geenimutatsioonid on olulised ka haiguse prognoosi ja ravi seisukohast, kindlatel juhtudel on võimalik mutatsioonist lähtuv sihtmärkravi. Mitut geenimuutust kasutatakse ka minimaalse residuaalhaiguse (ingl *minimal residual disease*) hindamiseks. Pärilikkusaine muutuste tuvastamiseks on kasutusel tsüto- ja molekulaargeneetika meetodid: klassikaline karütüpiseerimine, submikroskoopiline kromosoomianalüüs, MLPA analüüs ning FISHil ja mRNA-l põhinev kromosomaalsete aberratsioonide määramine. Geenimutatsioonide tuvastamiseks kasutatakse nii Sangeri sekveneerimist kui ka uudset NGS-meetodit.

Alates 2018. aastast on Eestis hematoloogias kasutusel NGS-meetodil põhinev TruSight Myeloid paneel (TSM, vt ptk 6.8.2 ja 6.8.3). Paneeli kasutamine ei ole piiratud kindlate diagnoosidega. Esmadiagnostikaks kasutatakse TSMi ägeda müeloidleukeemia (ÄML), ägeda lümfoblastleukeemia (ÄLL), müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) ning JAK2-negatiivsete D47 grupi kroonilise müeloproliferatiivse haigusega patsientide korral. Kroonilise lümfotsüüt-leukeemia (KLL) korral kasutatakse TSMi haiguse ravivajaduse tekkimisel TP53 mutatsiooni määramiseks (vajaduse korral korduvalt haiguse progressioonil). Korduv testimine geenimutatsioonide leidmiseks on põhjendatud D47 grupi müeloproliferatiivsete haiguste ning müelodüsplaasiate progressioonil ning transformatsioonil või ÄMLi, ÄLLi ravirefraktaarse haiguse või retsidiivi korral.

Varem tehti Eestis laste ja kuni 45-aastaste täiskasvanute ÄLLi ravi NOPHO 2008. aasta protokoll [155] järgi, alates 2020. aastast osaleme juhtprojekti AllTogether

[105]. AllTogetheri protokoll eeldab põhjalikke uuringuid pärilikkusaine muutuste tuvastamiseks, mille jaoks on vajalik kombineerida eri tsüto- ja molekulaargeneetilisi meetodeid.

TSM-paneeli on hõlmatud kõik seni teadaolevad ÄMLi alatüübid ja ravivalikuid mõjutavad geenid. Samuti võimaldab TSM uurida KLLi-haigetel TP53 mutatsiooni esinemist ning kroonilise müeloproliferatiivse haigusega patsiente JAK2, CALRi, MPLi mutatsiooni osas. TSMi on haaratud ka geenid, mille muutusel on prognostiline väärtus krooniliste müeloproliferatiivsete haiguste korral ning diagnostiline-prognostiline väärtus müelodüsplaasiate korral. 2020. aasta seisuga on TSM-geenipaneeli nimekiri piisav, et tagada hematoloogiliste haiguste diagnostikas ning ravivalikus tähtsate geenimutatsioonide tuvastamine.

6. Kasutusel olevad paneeltestid ja Eesti kogemus

Siin peatükis esitame valiku avalikus teaberoumis olevast ingliskeelsest ja sõltumatust informatsioonist müügiloo saanud NGS-testide kohta. Lisaks kirjeldame Eestis praegu kasutusel olevaid NGS-teste.

Praegune Euroopa seadusandlus *in vitro* diagnostiliste vahendite kohta pärineb aastast 1998 (direktiiv 98/79/EÜ) ning ei käsitle geeniteste [156]. Euroopas rakendub uus *in vitro* diagnostiliste vahendite määrus (IVDR Regulation 2017/746) 2022. aasta maikuus (COVID-19 pandeemia tõttu lükkub rakendumine tõenäoliselt aasta võrra edasi) ning selleks ajaks peavad *in vitro* diagnostilised vahendid läbima sõltumatu kvaliteedikontrolli ja hindamise [157]. Seni ei ole Euroopas süsteemset lähenemist, kuid kättesaadavad on üksikud hindamisraportid, näiteks Inglismaa National Institute for Health and Care Excellence'i (NICE) soovitusel ja kulutõhususe raportid.

USAs on osa diagnostiliste vahendite riiklik kontroll toimunud kümme aastat. Sealne Toidu- ja Raviamet (ingl Food and Drug Administration, FDA) reguleerib muu hulgas uue põlvkonna paneeltestide kasutamist ning väljastas 2017. aastal esimesed kolm müügiluba paneeltestidele kasvaja geneetiliseks profileerimiseks [158]. FDA avaldab oma hinnangu testide kohta ja kinnitab näidustused, mille peab tootja teadusuuringutega tõendama.

6.1. FoundationOne CDx ja FDA seisukoht

FDA andis 2017. aastal müügiloo tootja Foundation Medicine tootele FoundationOne CDx (F1CDx) [159]. Selle laboritestiga saab määrata soliidtuumorite koeproovidest geneetilisi mutatsioone 324 geenis ning lisaks kindlaid translokatsioone, MSId ja TMBd. Koeproov tuleb saata tootja laborisse, kust saadetakse raviarstile ingliskeelne raport testitulemustega.

Testitulemusi kasutatakse varem kasvaja diagnoosi saanud haigetel nende raviplaanide koostamiseks ja korrigeerimiseks, eeskätt kasvajakasvaste ravimite valiku teemal. FDA hinnangul on tõendatud, et test aitab raviarstil hinnata, kas haigele võiks sobida tabelis 12 loetletud ravimid.

Tabelis 12 on biomarkerid, mida F1CDx'i abil on FDA hinnangul põhjendatud testida. Seejuures on tarvis rõhutada, et viie biomarkeri (EGFR, ALK, BRAF, HER2 ja BRCA1/2) puhul on ravimivalikus mitu ravimit ehk valik tuleb teha lisainformatsiooni abil. Neil juhtudel aitab paneeltest küll sammu edasi, aga ei vii kohale.

Tabel 12. Paneeltesti FoundationOne CDx FDA kinnitatud näidustused [160]

Kasvaja	Ravim	Biomarker
Mitteväikerakk-kopsuvähk	afatiniib*, gefitiniib*, erlotiniib*, osimertiniib*	EGFR eksoni 19 deletsioon EGFR eksoni 21 L858R mutatsioonid
	osimertiniib*	EGFR eksoni 20 T790Mi mutatsioonid
	alektiniib*, krisotiniib*, tseritiniib*	ALK fusioon
	dabrafeniib	BRAF V600E
	kapmatiniib	MET geeni ekson 14 välja jätmine kodeerivast järjestusest
Melanoom	dabrafeniib*, vemurafeniib	BRAF V600E
	trametiniib*, kobimetiniib	BRAF V600E ja V600K
Rinnavähk	trastuzumab*, ado-trastuzumab-emtansiin*, pertuzumab*	HER2 amplifikatsioon
	apelisiib	PIK3CA mutatsioonid
Kolorektaalvähk	tsetuksimab	KRAS <i>wild type</i>
	panitumumab	KRAS ja NRAS <i>wild type</i>
Munasarjavähk	rukapariib*, olapariib	BRCA1/2 mutatsioonid
Kolangiokartsinoom	pemigatiniib	FGFR2 fusioonid ja translokatsioonid
Kastratsioonresistentne eesnäärmevähk	olapariib	muutused pärilikkusaine kahjustuse parandamisel osalevates geenides (BRCA1/2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1/2, FANCL, PALB2, RAD51B/C/D, RAD54L)
Soliidtuumorid	pembrolizumab [†]	kasvajakoe mutatsioonikoormus (TMB)

* – ravim kompenseeritakse 2020. aastal Eestis ravikindlustuse vahenditest.

[†] – kompenseeritakse ainult mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel.

6.2. Oncomine Dx Target Test

FDA andis 2017. aastal müügiloo tootja Thermo Fisher Scientific tootele Oncomine Dx Target Test [161]. Selle laboritestiga saab määrata soliidtuumorite koeproovides muutuseid 46 geenis, millele on olemas heaks kiidetud või uuringufaasis olev sihtmärkravi [162]. 35 geenis otsitakse punktmutatsioone ja 21 geenis vaadatakse

fusioonide olemasolu, seega osa geenidest kattuvad. See test vaatab eelmainitud geenides konkreetsete, sagedamini esinevate muutuste olemasolu, mitte ei sekveneeri tervet geeni.

Algul töötati test välja MVRKV-patsientide ravi juhtimiseks, kuid määratavate geenide muutuseid esineb ka teiste kasvaja puhul, nagu näiteks jämesoolevähk, melanoom, munasarjavähk ja maovähk [162]. Tabelis 13 on kolm biomarkerit, mida on FDA hinnangul põhjendatud testida Oncomine Dx Target Testi abil, sest on tõendatud, et test aitab raviarstil hinnata, kas haigele võiks sobida tabelis toodud ravimid.

Tabel 13. Paneeltesti Oncomine Dx Target Test FDA kinnitatud näidustused [160]

Kasvaja	Ravim	Biomarker
Mitteväikerakk-kopsuvähk	gefitiniib	EGFR eksoni 19 deletsioon EGFR eksoni 21 L858R mutatsioonid
	krisotiniib	ROS1 fusioonid
	dabrafeniib*	BRAF V600E

* – kasutatakse koos trametiniibiga.

6.3. IMPACT ja FDA seisukoht

FDA andis 2017. aastal müügiloa Memorial Sloan Ketteringi vähikeskuse tootele IMPACT (ingl Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets) [163], kuid praegu ei leia testi FDA heaks kiidetud *in vitro* diagnostiliste vahendite loetelust [160]. Selle laboritestiga saab määrata soliidtuumorite koeproovides geneetilisi mutatsioone 468 geenis ja MSId.

Testitulemustest saadav informatsioon aitab raviarstil paremini juhtida oma patsientide kasvajavastast ravi kooskõlas ravijuhenditega. Tulemused ei ole lõplikud ning ei anna soovitusi ühegi konkreetse ravimi kasutamiseks. [163, 164]

6.4. Caris Molecular Intelligence ja NICE seisukoht

2015. aastal sai CE-märgise *in vitro* diagnostiline vahend Caris Molecular Intelligence (CMI). CMI kohta on teinud ülevaate ja andnud soovitusi NICE. [165]

CMI koondab endas mitut analüüsimeetodit, muu hulgas IHK, ISH, RNA sekveneerimine ja NGS. NGSiga saab määrata soliidtuumorite koeproovidest geneetilisi

mutatsioone 592 geenis, amplifikatsioone 442 geenis ning lisaks MSIId ja TMBd. Iduliini mutatsioonide määramiseks tuleb tellida eraldi analüüs, milleks on vaja saata vereproov. Koeproov tuleb saata tootja laborisse USAs ning labor saadab raviarstile kahe nädala jooksul koeproovi saabumisest raporti testitulemuste ja ravisoovitustega. [165]

CMI on mõeldud kaugelearenenud ja metastaatiliste soliidtuumorite ravi juhtimiseks patsientidel, kellel esimeste ridade ravivalikud on ennast ammendanud, kuid kes on võimelised veel ravi saama. Seda ei kasutata esmase ravi planeerimisel, sest ravisoovitused ei põhine mitte paikmel, vaid koeproovi molekulaarsel profiilil. [165]

NICE ülevaates on CMI maksumuseks märgitud 5800 £ (ilma käibemaksuta) testi kohta (sh proovi saatmine, tulemuste väljastamine, konsultatsioon), aga sellele lisandub ka biopsia võtmise kulu, kui seda pole tehtud viimase kuue kuu jooksul. [165]

Sirveotsinguga leiti üks uuring CMI kulutõhususe kohta. Spizzo *et al.* 2019. aasta uuringus [166] võrreldi CMI tulemustel põhineva ja varem tehtud või planeeritud ravi kulude erinevusi. Uuringus ei leitud ravikuludes erinevusi.

6.5. Illumina TruSight Oncology 500

Tartu Ülikooli Kliinikum kasutatakse alates 2020. aasta jaanuarist NGSil põhinevat paneelanalüüsi Illumina® TruSight™ Oncology 500 (TSOnco 500), mis võimaldab analüüsida samal ajal muutusi DNA tasemel 523 geenis ja amplifikatsioone 39 geenis ning fusioone RNA tasemel 55 geenis, MSIId ja TMBd. TSOnco 500 on mõeldud soliidtuumorite koeproovide diagnostikaks. Test sobib ka eriti haruldaste kasvaja ja teadmata algkoldega kasvaja uurimiseks, sest võimaldab somaatilisi muutusi määrata võimalikult paljudes geenides ning leida võimalikku sihtmärkravi ja täpsustada diagnoosi. [167]

Seni on testi kasutatud peamiselt munasarjavähi (u 35 patsienti) ja eesnäärmevähi (2020. aastal 8 metastaatilise ja kastratsioonresistentse kasvajaga patsienti) puhul BRCA1/2 somaatiliste mutatsioonide määramiseks (vt ka ptk 4.2, miks eelistada BRCA määramiseks NGSi). Lisaks on testi kasutatud eri kasvajapaikmete korral (nt käärsoolevähk, pankreasevähk) üksikutel patsientidel (< 10), kes on saanud juba palju ravimeid ning kelle ravivalikud on ammendunud.

6.6. Hematoloogilistele kasvajatele suunatud paneeltestid

6.6.1. FoundationOne Heme

FDA heaks kiidetud testide seas [160] ei ole Foundation Medicine'i testi FoundationOne Heme (F1Heme). F1Heme testiga määratakse geenimuutusi hematoloogiliste kasvajate (nt leukeemia, lümfoom, müeloom) ja sarkoomiga patsientidel. Test määrab muutuseid DNA tasemel 406 geenis ja RNA tasemel 265 geenis, TMBd ja MSId. Test võimaldab patsiendi materjalist määrata nii mutatsioone, insertioone, deletsioone kui ka fusioone. Sarnaselt F1CDx'iga tuleb analüüsimaterjal saata tootja laborisse, kust saadetakse raviarstile raport testitulemustega. Analüüsimaterjalideks sobivad hematoloogilistel kasvajatel veri ja luuüdi aspiratsioonimaterjal ning sarkoomidel kude. [168]

6.6.2. Illumina TruSight Myeloid

Eestis on alates 2018. aastast hematoloogias kasutusel NGS-meetodil põhinev Illumina TruSight Myeloid paneel (TSM), milles uuritakse ühemomentselt hematoloogiliste haiguste patogeneesis 54 olulist geeni, millest 15 geeni sekveneeritakse täielikult ja 39 geeni puhul ainult tähtsad, nn *hot-spot* regioonid. Kõigi hematoloogiliste kasvajate teste tehakse tsentraalselt Tartu Ülikooli Kliinikumi kliinilise geneetika keskus. TSM tuvastab DNA-põhisel sekveneerimisel vaid punktmutatsioone ning lühikesi deletsioone ja insertioone. TSM ei võimalda uurida amplifikatsioone ning kromosomaalseid aberratsioone (nt translokatsioone, liitgeene). TSMi eelis võrreldes Sangeri sekveneerimisega on peale mitme geeni ühemomentse uurimise parem tundlikkus. Mõnel juhul kasutatakse paneeli ka üksikute geenimuutuste tuvastamiseks, et töökorraldust optimeerida.

2020. aastal on novembri alguse seisuga analüüs tehtud 547 patsiendile, sh 86-le mitu korda. 226 juhul telliti paneel üldise hematoloogilise kasvaja diagnoosiga (sh müelodüsplastiline sündroom, ÄML, ÄLL, KLL, KML), 202 juhul kroonilise müeloproliferatiivse haiguse kahtlusel ja 118 juhul KLLi korral. 2020. aastal prognoositakse testide koguarvuks 610. 2019. aastal tehti analüüs 453 patsiendile, sh 185 juhul telliti paneel üldise hematoloogilise kasvaja diagnoosiga, 133 juhul kroonilise müeloproliferatiivse haiguse kahtlusel ja 135 juhul KLLi korral. Täiskasvanud patsientide vajaduse katab see peaaegu täielikult.

6.6.3. Eesti kogemus

Kromosomaalsete aberratsioonide tuvastamise juures on kasutusel paralleelselt nii RT-PCRil põhinevad meetodid kui ka tsütogeneetika meetodid. RT-PCRil põhinev uurimismeetod ei pruugi tuvastada muutusi komplekssete aberratsioonide ja lisandunud mutatsioonide korral, samas on selle meetodi eelis kõrgem tundlikkus ning võimalus tulemusi kvantifitseerida. Seega on sageli vaja eri meetodeid kombineerida, näiteks ägedate leukeemiate puhul tehakse tavaliselt kohe nii FISH kui ka RT-PCR.

Ka RNA-sekveneerimisel põhinev fusioonide määramine ei asendaks sarnaselt RT-PCRiga tsütogeneetika meetodeid, vaid pigem on tegu üksteist täiustavate meetoditega.

Hematoloogiliste kasvajate korral on uuritav materjal enamasti luuüdi. Luuüdi kogumine aspiratsioonibiopsial on invasiivne protseduur ning materjali saamine ja selle kvaliteet on mõjutatud patsiendipoolsetest teguritest ja vereloomehaigusest tingitud muutustest.

TSM-paneeli kasutamine eeldab suhteliselt vähest DNA hulka (50 ng DNAd). Tüüpiliselt kogutakse 2–4 ml perifeerset verd või 1 ml luuüdi materjali. Sealjuures on minimaalne kogus luuüdi, millest saab veel DNAd eraldada, 200 µl. Kuigi tootja pole täpsustanud analüüsiks vajalikku kasvajarakkude arvu uuritavas materjalis, on ERIC (ingl European Research Initiative on CLL) KLLi juhistes määratlenud, et kui veres on lümfotsüüte $< 10 \times 10^9/L$ ja/või $< 60\text{--}70\%$, tuleks eelistada luuüdi materjali või lümfisõlme analüüsi [169]. Koeproovi puhul sobib värske või külmutatud materjal [169]. ERIC juhises öeldakse ka, et kui perifeerses veres või luuüdis on lümfotsüüte $< 60\text{--}70\%$, tuleks analüüsiks kasutada CD19⁺ sorteeritud rakke või suurema sensitiivsusega NGSi sekveneerimist [169].

F1Heme analüüsiks on vaja 2,5 ml luuüdi aspiratsiooni materjali, milles on nõutud kasvajarakkude osakaal vähemalt 20%. Kasvajarakkude osakaalu määramiseks tuleb teha luuüdi aspiraadi mikroskoopia, mille tulemuse saabumiseks kulub tavaliselt 2–5 päeva. Väiksema haiguskoormuse korral võivad kasvajarakud moodustada luuüdist kogurakkude hulgast vähem kui 20% ning sel juhul võib osutuda F1Heme analüüs mitesobivaks meetodiks.

Kõigi Eesti haiglate hematoloogiliste kasvajatega patsientide tsüto- ja molekulaargeneetilised analüüsid tehakse TÜKi eri laborites, mis tagab kiire infovahetuse kliinitsistide ja laborite vahel. Võib juhtuda, et materjale tuleb eri laborite vahel jagada, harva on vaja ebapiisava materjali korral koguda uut materjali. See, et

proove analüüsitakse ühes keskses, on võimaldanud vähese patsientide arvu juures tagada piisava analüüsitavate proovide arvu ning luua tulemuste interpreteerimiseks vajaliku kogemuste baasi.

TSMi vastusesse on lisatud TÜ Geneetikakeskuse laboriarsti lühike teaduskirjandusel põhinev ülevaade, mida klinitsist peab kõrvutama kliinilise informatsiooni, patomorfoloogilise kirjelduse ning teiste tsüto- ja molekulaargeneetiliste uuringute tulemusega. FIHeme vastuse raport hõlmab kogu paneelil tehtavate molekulaarsete uuringute tulemusi ning pakub välja ka võimalikud ravi sihtmärgid, kuid ei hinda tulemusi kliinilise leiu ja patomorfoloogilise diagnoosi kontekstis.

TSM-paneeli kasutamine ei ole piiratud kindlate diagnoosidega. 2020. aasta seisuga on TSM-paneeli nimekiri piisav, et tagada hematoloogiliste haiguste diagnostikas ja ravivalikus oluliste geenimutatsioonide tuvastamine. Samas tuleb silmas pidada, et diagnostika- ja ravivõimaluste täienedes võivad turule tulla Eesti vajadustele veelgi paremini sobivad paneeltestid, mistõttu on tulevikus põhjendatud regulaarselt alternatiive kaaluda.

6.7. Tegurid, mis mõjutavad paneeltesti valikut Eestis

Konkreetselt paneeltesti valikut mõjutavad peale hinna paljud teised tegurid. Kuna peamiselt uuritakse proove, mis on võetud kaugelearenenud haigusega patsientidelt, kelle ravivalikud on ammendunud, võib tähtsaks muutuda vastuse saamise kiirus. See omakorda võib sõltuda sellest, kas koeproovi analüüsitakse Eestis või tuleb see saata välismaale.

Paneeltesti sisus ja suurus tuleb arvesse võtta mitut aspekti. Ravijuhendites mainiti, et liiga suur paneel võib olla vähem kulutõhus (eeldusel, et laiem paneel on kallim), kui seal on muutuseid, mille määramine pole tegelikult vajalik. Samas võib liiga väikse paneeli kasutamine viia selleni, et tuleb paralleelselt teha mitu väiksemat paneeltesti (nt üks punktmutatsioonide ja üks fusioonide jaoks), mis võivad olla suurema kuluga ja vajavad analüüsiks rohkem materjali. Laiema paneeli puhul ei pea analüüse koguma, sest see sobib korraga rohkemate paikmete jaoks, mis omakorda kiirendab vastuse saamist.

Vastuse saamist võiks kiirendada ka testimise tsentraliseeritus, sest nii saadaks kiiremini kokku analüüsimiseks vajalik testide hulk. Tsentraliseeritud labor annab vajaduse korral ka soovitud testide leitud muutusi iduliinis ning iduliini muutuste testimise võimekus on samas laboris olemas.

Eestis on optimaalne, et paneeltest määrab lisaks punktmutatsioonidele fusioone. Nende määramine on eriti vajalik hematoloogiliste kasvaja käsitlemisel. See tähendab, et test peaks võimaldama analüüsida RNA-d. Soliidtuumorite diagnostikas kasutatavate fusioonide arv peaks olema piisavalt suur, et katta sagedamini uuritavate paikmete (nt kopsuvähk, munasarjavähk, eesnäärmevähk) ravijuhendites soovitatud muutused.

Viimasena on tähtis see, millisel kujul saabub analüüsi vastus. Saadud vastus peaks olema kliinitsistile arusaadaval kujul ja andma tõenduspõhised soovitusel edasiseks tegevuseks. Eestis väljastatud vastused on eestikeelsed ja kantakse üle täistekstina e-haiguslukkku, digilukkku.

Kõigi uuringutulemuste interpreteerimine ja nende alusel raviotsuseni jõudmine on uuringumeetodite lisandumisel järjest keerulisem ning aeganõudvam protsess, mis nõuab eri meditsiinialade spetsialistide koostööd. Juhtude arutelu ja tulemuste kokkuvõtte võiks toimuda interdistsiplinaarse kasvaja molekulaarse nõukoja (ingl *molecular tumour board*) käigus, et tagada patsiendile nüüdisaegsete teadmiste kohaselt parim võimalik ravi. 2020. aasta oktoobris alustas Eestis tööd kasvaja molekulaarne nõukoda, kuhu kuuluvad onkoloogid TÜKist ja Ida-Tallinna Keskhaiglast ning geneetikud TÜKi kliinilise geneetika keskusest.

7. Paneeltestide kasutuselevõtu mõju ravikindlustuse eelarvele

Siin peatükis kirjeldatakse, kuidas mõjutaks haigekassa kulusid tervishoiuteenustele see, kui ravimivalikuid suunavaid paneeltestide kasutataks rohkem. Esmalt kirjeldatakse testimist praeguses Eestis ja seejärel hinnatakse testimise optimaalse praktikaga seotud kulusid.

Kõigi 4. ja 5. peatükis käsitletud paikmete katmisel NGS-paneeltestiga oleks Eestis sihtrühma suurus maksimaalselt 1500 inimest aastas (vt tabel 14). Hinnangute kohaselt 10–15% neist patsientidest ei taluks edasist ravi kehva üldseisundi tõttu, mis teeks lõplikuks sihtrühma suuruseks kuni 1300 inimest aastas. Sihtrühma suuruste arvutamisel on peamiselt kasutatud Eesti Vähiregistri 2017. aasta esmasjuhtude andmeid [170]. Vereloomehaiguste puhul on lähtutud TÜKi kliinilise geneetika keskuse andmetest ja eksperthinnangust (nt korduvtestide suurusjärgu hindamisel).

Tabel 14. Potentsiaalsete NGS-paneeltestiga kaetavate kasvaja paikmete sihtrühma suurus

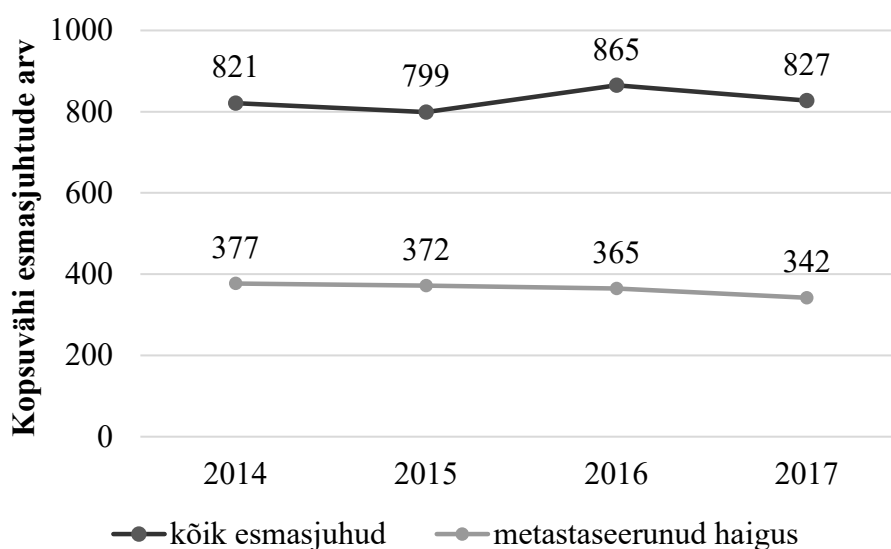
Paige	Sihtrühm, muud täpsustused	Sihtrühma suurus
Mitteväikerakk-kopsuvähk	IV staadium, adenokartsinoom	134 (vt ptk 7.1)
Jämesoolevähk	IV staadium	242 (vt ptk 7.2)
Eesnäärmevähk	IV staadium	108
Sapiteede kasvaja	2017 andmetes sapipõie ja sapiteede kasvaja koos, IV staadium	18
Munasarjavähk	kõik esmasjuhud sõltumata staadiumist	136
Nahamelanoom	III ja IV staadium	61
Glioom (C71)	2017 andmetes „Peaju“; geneetiline uurimine näidustatud 3.–4. staadiumi puhul, kuid andmed vaid kogu esmahaigestumuse kohta	106
Sarkoomid	2017 andmetes koodid C45–C49 „Mesoteelkude ja pehmed koed“; sihtrühm kõik staadiumid	65
Teadmata algkoldega kasvaja	2017 andmetes „Paige teadmata või täpsustamata“, IV staadium	67
Kroonilised müeloproliferatiivsed haigused (KMPH, vt ptk 4.3.10)	JAK2 V617F negatiivsed KMPHd	225 (vt ptk 6.6.2)

Paige	Sihtrühm, muud täpsustused	Sihtrühma suurus
Teised pahaloomulised vereloomehaigused	müelodüsplastilised sündroomid, teised leukeemia alatüübid (D46, C93-C95, C91.2–C91.9, C92.2–C92.9)	100 (vt ptk 6.6.2)
Äge müeloidleukeemia Äge lümfoblastleukeemia	kõik esmasjuhud, vajaduse korral korduv testimine haiguse progressioonil, retsidiivi tekkel	105 (sh korduvad testid, vt ptk 6.6.2); Vähiregistris 2017. aastal 66 esmasjuhtu
Krooniline müeloidleukeemia	esimese rea ravi ebaõnnestumisel, kõrvaltoimete tekkimisel, haiguse progressioonil (kokku umbes 50% esmasjuhtudest)	
Krooniline lümfotsüüt leukeemia	ravivajaduse tekkimisel, haiguse progressioonil, sh korduvad testimised	180 (vt ptk 6.6.2)

Eelarve mõju analüüsiks valisime kaks paiget: mitteväikerakk-kopsuvähi, mille puhul on kõige tugevamalt soovitatud igapäevapraktikas kasutada paneeltesti, ja jämesoolevähi, sest ravijuhendite järgi on selle paikme puhul NGS-paneeltest sobiv alternatiiv üksiktestidele, kui sellega ei kaasne lisakulusid.

7.1. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide testimise seis Eestis

Mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV) korral on soovituslik kasvajakude geneetiliselt testida eelkõige adenokartsinoomide korral [171], mida Eesti andmetele tuginedes esineb 19% kõikidest meeste ja 33% kõikidest naiste esmasjuhtudest [172]. Lisaks on sihtmärkravimid ja nende kasutamiseks vajalike geenitestide tegemine põhiliselt näidustatud kaugelearenenud, metastaatilise haigusega patsientidel [16–18]. 2014.–2017. aasta andmete põhjal diagnoositi Eestis aastas umbes 800 uut kopsuvähi esmasjuhtu (keskmiselt 828 esmasjuhtu aastas), millest 41,4–46,6% (keskmiselt 44,0%) juhtudest oli haigus diagnoosimise ajal metastaseerunud teistesse elunditesse [170, 173–175]. See tähendab, et kopsuvähipatsientidest võiks Eestis olla geenitestimise sihtrühmaks 134 inimest aastas ($= 828 [170, 173–175] \times 36,8\% [172] \times 44,0\% [170, 173–175]$).



Joonis 4. Kopsuvähi esmasjuhud aastatel 2014–2017 ja nende seas metastaseerunud haiguse esinemine [170, 173–175]

Eesti kolmest suuremast vähikeskusest (Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH), Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK), Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK)) saadud andmete põhjal määrati 2019. aastal EGFRi mutatsiooni esinemist 133 patsiendil. See viitab sellele, et patsientide käsitus Eestis on kooskõlas ravijuhendite soovitustega ja sihtrühm on ka praegu geenitestimisega kaetud. 19 patsiendil määrati muutuse esinemist plasmast. Selle sagedasemad põhjused on vajaliku koe vähesus ja haiguskolde ebasobiv lokalisatsioon biopsia võtmiseks.

EGFRi mutatsioon esineb Euroopas ligikaudu 14%-l adenokartsinoomidest [176], Eestis on leitud EGFRi mutatsiooni esinemine 18%-l testitutest, s.t 12–15 patsiendil aastas [177]. 2019. aastal Eesti vähikeskustes tehtud testidest leiti mutatsioon 21 patsiendil (15,8%). Lisaks määrati korduvalt EGFRi mutatsiooni esinemist 10 patsiendil otsimaks ravi käigus tekkinud T790Mi mutatsiooni, mis leiti 7 patsiendil. Pärast korduvaid testimisi leiti EGFRi mutatsioon kokku 28 patsiendil (21%). Need testimiste arvud 2019. aasta kohta on toodud tabelis 15.

ALK translokatsioone esineb ligikaudu 5–8%-l kaugelearenenud haigusega MVRKV-patsientidest ning 5%-l adenokartsinoomiga kopsuvähipatsientidest (vt tabel 4). Eesti andmetel on kolme aasta jooksul leitud 4 ALK-positiivset adenokartsinoomiga kopsuvähipatsienti (sh 2018. aastal 3 ja 2019. aastal 1 patsient).

Tabel 15. Eesti haiglates (ITK, PERH, TÜK) 2019. aastal tehtud EGFRi mutatsiooni määramised

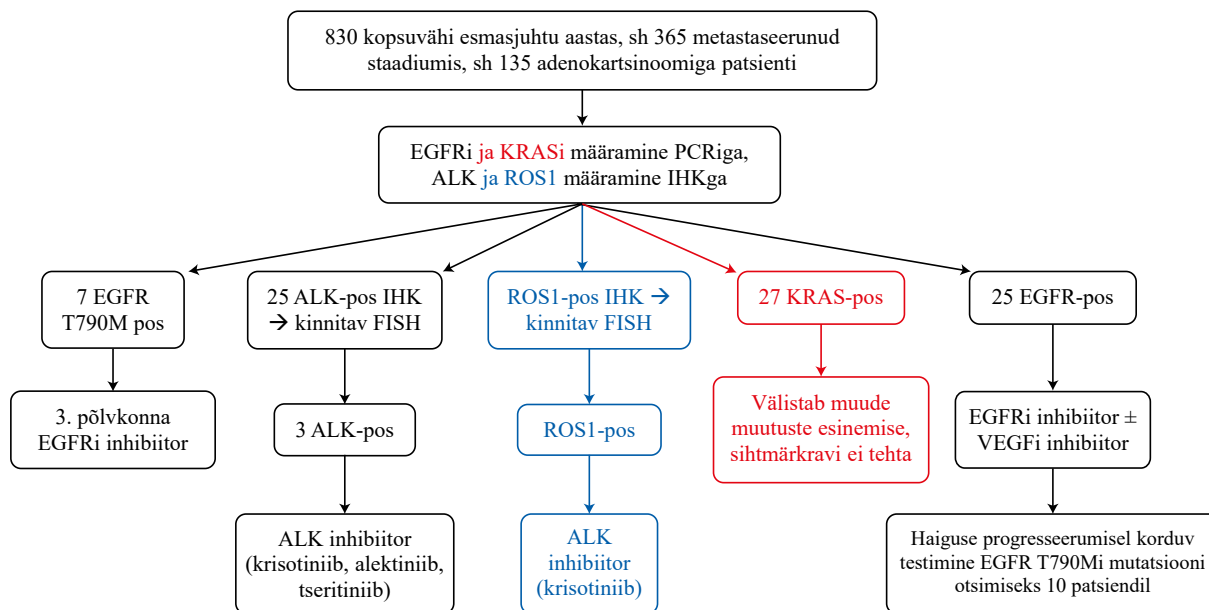
	Pt arv	Testide arv	Pos testide arv	Pos %
esmane (kude)	114	114	14	12,3%
esmane (plasma)	19	19	7	36,8%
korduv (kude, T790Mi mutatsioon)	1	1	1	100%
korduv (plasma, T790Mi mutatsioon)	9	10	6	60%
esmane (kokku)	133	133	21	15,8%

Teisi muutuseid praegu Eestis rutiinselt ei määrata, sest ei ole EHK rahastatavat ravi, mida positiivse vastuse korral määrata.

7.2. Mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide testimise maksumus

Kõigil IV staadiumi adenokartsinoomiga patsientidel määratakse EGFRi ja ALK geenimuutuste esinemist. Samal sihtrühmal määratakse ka PD-L1 ekspressiooni, kuid see jääb raporti fookusest kõrvale, sest selle määramine NGS-meetodil ei ole seni teadaolevalt võimalik (vt ptk 2.1).

Rahastuse olemasolul saaks ROS1-positiivsetel MVRKV juhtudel kasutada krisotiniibi ning sel juhul määratakse kõigil IV staadiumi adenokartsinoomiga patsientidel ka ROS1 (vt joonis 5, sinine stsenaarium). Ravijuhendite soovitusel võiks üksikteste tehes sel sihtrühmal määrata ka KRASi mutatsiooni esinemist (vt joonis 5, punane stsenaarium), sest tegu on sageli esineva mutatsiooniga (u 20%-l, vt tabel 4), mis välistab teiste muutuste esinemise ja seetõttu poleks edasine geneetiline testimine enam näidustatud. Lisaks näitab KRASi mutatsiooni esinemine haiguse kehvmat prognoosi ja resistentsust sihtmärkravile. Ravivalikute ammendumisel saab viimases reas NTRK-positiivsetel (esineb 0,1–0,2%-l (vt tabel 4) ehk Eestis u 1 patsient viie aasta jooksul) kasutada Eestis müügiluba omavat TRK inhibiitorit larotrektiniibi (vt tabel 2).



Joonis 5. Geenitestide kasutamine mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientide käsitluses

Eestis kasutatakse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel EGFRi mutatsiooni määramiseks RT-PCRil baseeruvat lähenemist (Biocartis Idylla™), mida saaks kasutada ka KRASi mutatsiooni määramiseks. ALK translokatsiooni määratakse IHKga ja positiivne tulemus kinnitatakse üle FISHiga. ROS1 määramiseks kasutatakse samu meetodeid kui ALK translokatsiooni määramiseks. PD-L1 ekspressiooni määratakse samuti IHKga. Tabelis 16 on toodud muutuste määramiseks kasutatavate tervishoiuteenuste koodid.

Tabel 16. Mitteväikerakk-kopsuvähi kasvajamarkerite määramisel kasutatavad EHK teenused

Määratav muutus	Nimetus	EHK teenus	Kood	Piirhind (€)
EGFR, KRAS	Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine <i>real-time</i> -PCR-meetodil		66610	67,04
PD-L1	Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)		66804	35,29
ALK, ROS1	Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)		66804	35,29
	Interfaasi FISH-histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral		66637	345,12

Allikas: Tervishoiuteenuste loetelu (kehtiv alates 01.04.2020): <https://www.riigiteataja.ee/akt/124032020014>
Punasega on toodud muutused, mille määramine ei ole praegu osa igapäevapraktikast.

Täpseid kuluandmeid Eesti kohta ei ole võimalik esitada, sest kodeerimine erineb nii raviasutuste kui ka haigete kaupa, mistõttu esitame hinnangulised kulud joonisel 5 kirjeldatud haigete tõenäolise jaotuse järgi.

EGFRi määramist kodeeritakse 66610×4 ehk kogumaksumus on 268 eurot (4×67 eurot).

ALK määramine koosneb esimeses etapis IHK testist (kood 66804×1) ja positiivsed kinnitatakse FISHi testiga (kood 66637×1) ning kogumaksumus ALK-positiivsetel on 380 eurot ($35 + 345$ eurot).

PD-L1 määramine IHKga maksab 35 eurot (kood 66804×1).

Kokku tehakse 135 haige profileerimiseks kõigepealt 135 EGFRi määramist ja 135 ALK määramist IHK testiga. Leitud 25 ALK-positiivset kinnitatakse FISHi testiga. Lisaks tehakse aastas umbes 10 korduvat EGFRi määramist.

Kõigil 135 haigel määratakse lisaks IHKga PD-L1 kogusummas 4725 eurot (135×35 eurot).

Kokku: $(135 \times 268 \text{ eurot}) + (135 \times 35 \text{ eurot}) + (25 \times 345 \text{ eurot}) + (10 \times 268 \text{ eurot}) + (135 \times 35 \text{ eurot}) = 36\,180 + 4725 + 8625 + 2680 + 4725 = 56\,935$ eurot.

Ühe MVRKV-haige profileerimise kulu praeguse praktika alusel on $56\,935 / 135 = 422$ eurot.

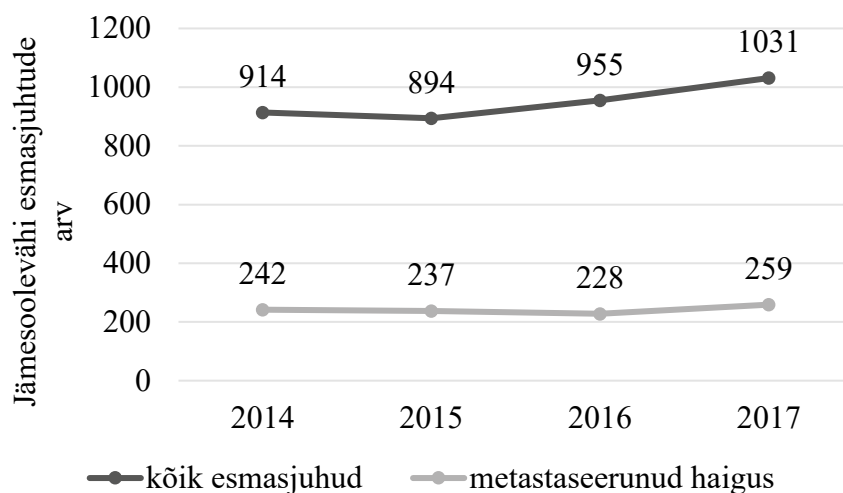
Eeldusel, et EGFRi mutatsiooni esineb 14%-l adenokartsinoomidest [176], tuleb ühe EGFR-positiivse patsiendi leidmiseks testida 7 patsienti. Seega on kulu ühe EGFR-positiivse patsiendi leidmiseks PCR-meetodil $7 \times 268 = 1876$ eurot.

Kuigi teistes uuringutes esineb ALK translokatsiooni 5%-l adenokartsinoomidest [178], on Eestis seda leitud palju harvem. Eestis tuleb ühe ALK-positiivse patsiendi leidmiseks uurida 40 patsienti IHKga ning nende seast 7 positiivse patsiendi tulemus kinnitada üle FISHiga. Selliste meetoditega on ühe ALK-positiivse patsiendi leidmise kulu $(40 \times 35 \text{ eurot}) + (7 \times 345 \text{ eurot}) = 1400 + 2415 = 3815$ eurot.

7.3. Jämesoolevähiga patsientide testimise seis Eestis

Jämesoolevähi juhud moodustuvad käärsoole- (RHK-10 kood C18) ja pärasoole- jms (RHK-10 koodid C19–C21) kasvajaest. 2014.–2017. aasta andmete põhjal diagnoositi Eestis aastas umbes 950 uut jämesoolevähi esmasjuhtu (keskmiselt 949 esmasjuhtu

aastas), millest 23,9–26,5%-l (keskmiselt 25,5%-l) juhtudest oli haigus diagnoosimise hetkel metastaseerunud teistesse elunditesse [170, 173–175]. See tähendab, et jämesoolevähiga patsientidest võiks Eestis olla geenitestimise sihtrühmaks 242 inimest aastas ($= 949 \times 25,5\%$). Eesti 2019. aasta andmete alusel leiti KRASi mutatsioon 47,5%-l patsientidest (vt tabel 17), mis tähendab, et edasisele NRASi ja BRAFi määramisele peaks suunatama 127 patsienti ($= 242-115$).



Joonis 6. Jämesoolevähki esmasjuhud aastatel 2014–2017 ja nende seas metastaseerunud haiguse esinemine [170, 173–175]

Eesti kolmest suuremast vähikeskusest saadud andmete põhjal määrati 2019. aastal KRASi mutatsiooni esinemist 200 patsiendil, NRASi mutatsiooni esinemist 112 patsiendil ja BRAFi mutatsiooni esinemist 228 patsiendil. Nende andmete alusel võib järeldada, et enamik patsientidest on ka praegu geenitestimisega haaratud, kuid tõeline maht võib olla natuke suurem. Samuti jääb veel arusaamatuks, mis alustel on otsustatud, kellel millist muutust määrata. MSI määramise kohta ei saadud täpseid andmeid, kuid hinnangute kohaselt määratakse seda aastas 50 patsiendil, kellest 5-l leitakse kõrge MSI. Need testimiste arvud ja hinnang MSI testimisele 2019. aasta kohta on toodud tabelis 17.

Tabel 17. Eesti haiglate (ITK, PERH, TÜK) andmete alusel muutuste testimise hulgad ja positiivsete testide osakaalud jämesoolevähiga patsientide seas 2019. aastal

Määratav muutus	Patsientide/testide arv	Pos testide arv	Pos %
KRAS	200	95	47,5
NRAS	112	11	9,8
BRAF	228	34	14,9
MSI	50	5	10

Eestis saadud muutuste esinemise osakaalud on võrreldes rahvusvaheliste uurin-
gute tulemustega pigem kõrged (vt tabel 5): KRAS 37,3–43% (vs. 47,5% Eestis),
NRAS 3,4–4,1% (vs. 9,8% Eestis), BRAF 6–12% (vs. 14,9% Eestis) ja MSI 4–10%
(vs. 10% Eestis).

7.4. Jämesoolevähiga patsientide testimise maksumus

Ravijuhendite soovitude põhjal tuleks kõigil IV staadiumi jämesoolevähi patsientidel
määrata KRASi mutatsioonide esinemist ning seejärel kõigil KRAS-negatiivsetel
määrata NRASi ja BRAFi mutatsioonide esinemist. MSI määramine võiks olla
sagedasem osa igapäevapraktikast, selle eeldus oleks pembrolizumabi rahastatus
kõrge MSIga patsientidel. Joonisel 7 on toodud jämesoolevähiga patsientide käsitus
koos sihtrühmade suurusega.

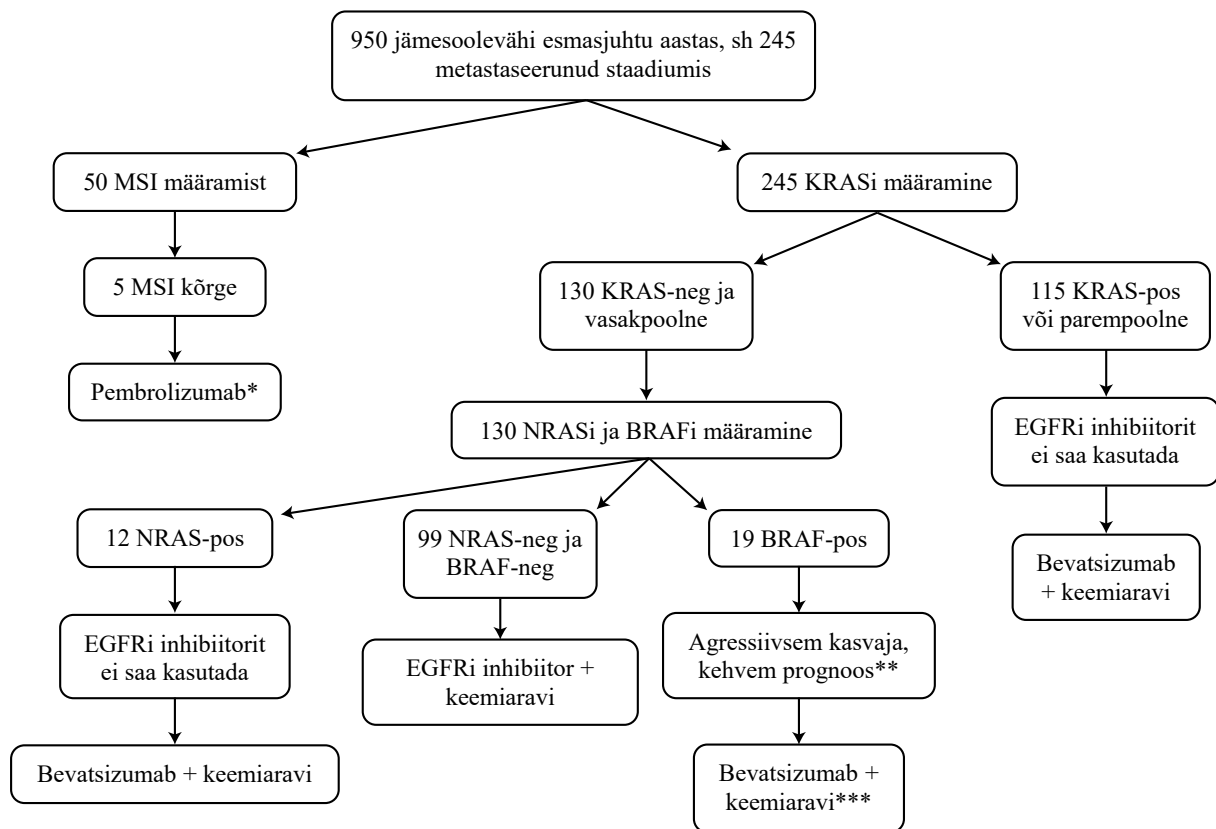
Eestis kasutatakse jämesoolevähiga patsientidel KRASi, NRASi ja BRAFi mutatsioo-
nide ning MSI määramiseks RT-PCRil baseeruvat lähenemist (Biocartis Idylla™).
Tabelis 18 on toodud muutuste määramiseks kasutatavate tervishoiuteenuste koodid.

Tabel 18. Jämesoolevähi kasvaja markerite määramisel kasutatavad EHK teenused

Määratav muutus	Nimetus	EHK teenus	Kood	Piirhind (€)
KRAS				
NRAS	Biomarkeri (patogeeni, geneetilise või somaatilise mutatsiooni) määramine <i>real-time</i> -PCR-meetodil			
BRAF			66610	67,04
MSI				

Allikas: Tervishoiuteenuste loetelu (kehtiv alates 01.04.2020): <https://www.riigiteataja.ee/akt/124032020014>

Täpseid kuluandmeid Eesti kohta ei ole võimalik esitada, sest kodeerimine erineb
nii raviasutuste kui ka haigete kaupa, mistõttu esitame hinnangulised kulud joonisel
7 kirjeldatud haigete tõenäolise jaotuse järgi.



Joonis 7. Geenitestide kasutamine jämesoolevähiga patsientide käsitluses

* – pole Eestis näidustust.

** – ravivastus EGFRi inhibiitorile on väga ebatõenäoline.

*** – eelistada tuleks agressiivsemat FOLFOXIRI skeemi.

KRASi, NRASi, BRAFi ja MSI määramist kodeeritakse erinevalt, sõltudes testi kasseti maksumusest. KRAS 4×66610 maksab 268 eurot, NRAS-BRAF 5×66610 maksab 335 eurot ja MSI 3×66610 maksab 201 eurot. Kokku määratakse 245 patsiendil KRAS, 130 patsiendil NRAS ja BRAF ühise testiga ja MSI 50 patsiendil.

Kokku: $(245 \times 268) + (130 \times 335) + (50 \times 201) = 65\,660 + 43\,550 + 10\,050 = 119\,260$ eurot.

Ühe jämesoolevähi profileerimise kulu praeguse praktika alusel on $119\,260 / 245 = 487$ eurot.

7.5. Paneeltestide kasutamise eelarvemõjud

Haigekassale on esitatud taotlused, et lisada NGS-geenitestid FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja FoundationOne Heme (edaspidi FoundationOne testid) tervishoiuteenuste loetellu.

FoundationOne testide hinnapaksumine Eesti Haigekassale on konfidentsiaalne. Testide kataloogihind USA haigetele, kes selle eest tasuvad väljaspool kindlustusprogramme, on 3500 USD⁶. On tõenäoline, et riikliku ostu korral tehakse kogusest sõltuvat allahindlust, mille suurus on teiste riigihangete eeskujul kas 15% või 30% – eeldatav hinnatase jääb vahemikku 2450–3500 USD ehk 2075–3000 eurot (1 euro = 1,18 USD).

2019. aastast on Eestis paneeltestidest kasutusel Tartu Ülikooli Kliinikumis kasutatava Illumina TruSight Oncology 500 paneeltest, mille maksumus 2020. aasta hinnakirja järgi (kood 66618 × 4 või 5) on 4 × 286 eurot = 1144 eurot, kui uuritakse ainult DNAd, ja 5 × 286 eurot = 1430 eurot, kui uuritakse nii DNAd kui ka RNAd. RNA uurimine on vajalik, et määrata fusioone, nt mitteväikerakk-kopsuvähi puhul NTRK ning vahel ka ALK ja ROS1.

Tabelites 19 ja 20 on esitatud testimise kulude erinevus nende kahe paikme kohta üleminekul paneeltestide kasutamisele.

Tabel 19. Testimise kulud ühe aasta jooksul kopsu adenokartsinoomiga haigetel (135 isikut) Eesti praktika ja paneeltestide kasutamise korral

	Teste aastas	Ühe testi maksumus (€)	Testide kogu- maksumus (€)	Kulude erinevus*
Eesti praktika			56 935	
sh EGFR esmane	135	268	36 180	
sh ALK IHK	135	35	4725	
sh ALK FISH	25	345	8625	
sh EGFR korduv	10	268	2680	
sh PD-L1	135	35	4725	
FoundationOne (min)	135	2075	280 125	223 190
FoundationOne (max)	135	3000	405 000	348 065
Illumina TruSight (min)	135	1144	154 440	97 505
Illumina TruSight (max)	135	1430	193 050	136 115

* Kulude erinevus = paneeltestide summa – tavapraktika summa.

⁶ Vt veebilehelt FoundationOne Patient FAQs.

Tabel 20. Testimise kulud ühe aasta jooksul jämesoolevähihaigetel (245 isikut) Eesti praktika ja paneeltestide kasutamise korral

	Teste aastas	Ühe testi maksumus (€)	Testide kogu- maksumus (€)	Kulude erinevus*
Eesti praktika			119 260	
sh KRAS	245	268	65 660	
sh NRAS/BRAF	130	335	43 550	
sh MSI	50	201	10 050	
FoundationOne (min)	245	2075	508 375	389 115
FoundationOne (max)	245	3000	735 000	615 740
Illumina TruSight (min)	245	1144	280 280	161 020
Illumina TruSight (max)	245	1430	350 350	231 090

* Kulude erinevus = paneeltestide summa – tavapraktika summa.

Eestis on ühe MVRKV-haige geneetilise profileerimise kulu praeguse praktika alusel 422 eurot ja ühe jämesoolevähi profileerimise kulu 487 eurot. Sellega võrreldes on FoundationOne'i paneeltesti kasutamisel kulud 4–6 korda suuremad ja Illumina TruSight Oncology 500 paneeltesti kasutamisel 2–3 korda suuremad.

Kui Eesti praeguselt praktikalt kopsuvähi geneetilisel profileerimisel minna üle FoundationOne CDx testi kasutamisele, kaasneks sellega lisakulu ravikindlustuse eelarvele suurusjärgus 220 000 – 350 000 eurot ja üleminekul Illumina TruSight Oncology 500 kasutamisele 97 000 – 136 000 eurot.

Kui muutus piirduks jämesoolevähi geneetilise profileerimisega, oleks lisakulu FoundationOne CDx testi kasutamise korral 380 000 – 615 000 eurot ja Illumina TruSight Oncology 500 kasutamise korral 161 000 – 230 000 eurot.

Mõlema paikme peale kokku oleks lisakulu ravikindlustuse eelarvele FoundationOne CDx testi kasutamise korral 600 000 – 965 000 eurot ja Illumina TruSight Oncology 500 kasutamise korral 258 000 – 366 000 eurot.

8. Järeldused ja soovitused

Siinse raporti eesmärk on kirjeldada nende geenitestide kasutegurit ja kulusid, mida kasutatakse pahaloomuliste kasvajate sihtmärkravi suunamisel praegu Eestis, ning hinnata, milline lisaväärtus on järgmise põlvkonna sekveneerimise (ingl *next generation sequencing*, NGS) meetodil põhinevatel paneeltestidel, mis võimaldavad samal ajal määrata paljude geenimuutuste olemasolu.

Raporti põhifookuses on soliidtuumoritele suunatud paneeltestid ja somaatiliste mutatsioonide määramine ravivalikute mõjutamiseks. Lühidalt on käsitletud ka hematoloogilisi kasvajaid ja neile suunatud paneelteste.

Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti ravimivalikuid suunavate geenitestide kasutamise vastavust rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudele, hinnati paneeltestide kasutuselevõtu vajalikkust ja võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele. Rõhutame, et valdkond areneb pidevalt ning aasta-kahe pärast võivad olla muutunud kliiniline praktika, paneeltestide kasutegur ja hind.

Järeldused

1. Paljude nüüdisaegsete kasvajavastaste ravimite kasutamine eeldab, et teatakse kasvaja geneetilist profiili. Sellised sihtmärkravimid toimivad ainult kindlat tüüpi kasvajatele ja neid ei tohiks määrata ilma eelneva profileerimiseta. Sihtmärkravimiteks on eeskätt monoklonaalsed antikehad ja ensüümide inhibiitorid ning taolisi ravimeid on Eesti müügiloaga kokku 69. Neist omakorda 42 (61%) ravimi korral on kliinilised uuringud tehtud haigetel, kelle kasvaja on kindlate molekulaarsete tunnustega, mistõttu ametlikult kinnitatud kasutusjuhendites rõhutatakse, et nende ravimite ordineerimise eeldus on vastava tunnuse kindlakstegemine.
2. Hematoloogiliste ja kesknärvisüsteemi kasvajate korral on geenitestide tegemine osa rutiinsest diagnostikast ja sellel on prognostiline väärtus, mõlemad omakorda suunavad ravivalikuid.
3. Mida harvem kindel kasvajatüüp ja geenimuutus esineb, seda kallim on leida testimise abil raviks sobivaid haigeid, kuid sihtmärkravimi määramine ilma testimiseta suurendab ravimikulusid ega taga efektiivsust.
4. Geenitestide efektiivsuse kohta tõenduspõhise informatsiooni saamiseks toetusime soovitudele rahvusvahelistes ravijuhendites. Seda põhjusel, et geenitestid on diagnostilised vahendid, mis võetakse kasutusele tootja ja kasutaja vastutusel,

ning konkreetsete geenitestide efektiivuse ega kulutõhususe kohta ei ole avalikus teaduskirjanduses informatsiooni, mille alusel neid omavahel võrrelda.

5. Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Seltsi (ingl European Society for Medical Oncology, ESMO) ja Ameerika Ühendriikide (USA) National Comprehensive Cancer Networki (NCCN) ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et soliidtuumorite korral on paneeltestid eelkõige näidustatud kaugelearenenud haigusega patsientidel, kellel muud ravivalikud on ammendunud ja kelle üldseisund võimaldab taluda edasist ravi.

6. Ravijuhendites soovitatakse eelistada paneeltestide üksiktestide järjestikusele rakendamisele mitteväikerakk-kopsuvähi (MVRKV), ägeda müeloidleukeemia ja müelofibroosi korral. Lisaks soovitatakse kasutada paneeltestide tänu paremale tundlikkusele kroonilise müeloidleukeemia ja kroonilise lümfotsütleukeemia korral ning BRCA mutatsiooni määramiseks eesnäärme- ja munasarjavähi korral. Seda tingimusel, et paneeltest katab kõik asjakohased mutatsioonid ja teste hinnatakse laboris, mis osaleb pidevalt testimiskvaliteedi tagamise välishindamise süsteemis.

7. Ravijuhendite soovitude järgi on paneeltestid sobiv alternatiiv üksiktestidele, kui nende kasutamisega ei kaasne lisakulusid, järgmistel juhtudel: MVRKV, jämesoolevähi, kolangiokartsinoomi, munasarjavähi, eesnäärmevähi, teadmata algkoldega kasvajate, sarkoomide, ägeda lümfoblastleukeemia, krooniliste müeloproliferatiivsete haiguste ning müelodüsplastiliste sündroomide korral, ammendunud ravivalikutega patsientidel ja BRCA mutatsioonide määramiseks.

8. Kuigi ravijuhendites võidakse anda soovitusi kasutada üksikteste, siis mõnel juhul ei ole Eestis võimalik neid teste teha (nt puudub instrument või testi pole välja töötatud) või läheks nende tegemine sama kalliks kui paneeltest (nt on vaja lisaks teha kontrollproovid, mis põhinevad kallimatel meetodikatel). Kasutades Sangeri sekveneerimist, mis ei nõuaks lisainvesteeringuid instrumentidesse, kaotaksime märgatavalt sensitiivsuses. Seega võib Eestis kindlate üksiktestide puhul olla kuluefektiivsem määrata ka üksikuid muutusi paneeltestiga.

9. Geenitestide kasutamist Eestis hindasime kolmest suuremast vähikeskusest (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaigla) saadud andmete põhjal. Kuigi testimise kodeerimise praktika erineb nii raviasutuste kui ka paikmete ja haigete kaupa, võib analüüsitud paikmete (MVRKV ja jämesoolevähk) kohta kinnitada, et testimise kogumaht vastab üldjoontes vastavate paikmete eeldatavale geenimutatsioonide esinemisele. Teisisõnu on üksiktestide abil testimise üldine vajadus Eestis kaetud.

10. Kõigi võimalike käsitletud paikmete katmisel NGS-paneeltestiga oleks Eestis sihtrühma suurus maksimaalselt 1500 inimest aastas. Umbes 10–15% neist patsientidest ei taluks edasist ravi kehva üldseisundi tõttu, mis teeks lõplikuks sihtrühma suuruseks kuni 1300 inimest aastas.

11. Kommertsiaalsete paneeltestide üks eelistest võrreldes üksiktestidega on see, et koos testitulemustega antakse kaasa tõenduspõhised ja nüüdisajastatud ravi- ja ravimisootused testi käigus leitud konkreetsete geenimuutuste põhjal ning seda informatsiooni ei pea raviarst eraldi välja otsima. *Ad hoc* lahenduse leidmine ei pruugi ka õnnestuda. Lisaks on eelis, et kindlate paikmete (nt kops, eesnääre, ajukasvajad) puhul on kordusbiopsia võtmine või piisava koematerjali saamine üksiktestide tegemiseks raskendatud, kuid paneeltestist saab kõiki muutuseid määrata esmasest proovist.

12. Kommertsiaalsete paneeltestide puudus on vastuse saabumise aeg. Keskmiselt saabub raport raviarstile kahe-kolme nädala pärast, samal ajal kui üksiktestide tulemused on teada päevadega ja PCR-kiirtestide korral isegi tundidega, mis toetab ajakriitilisi otsuseid. Lisaks võib vastuse saamise aega pikendada vajadus saata koeproov välismaale.

13. Paneelteste kasutatakse Eestis alates 2020. aastast mõnel protsendil pahaloomuliste kasvajatega haigetel. Testi Illumina TruSight Oncology 500 on kasutatud peamiselt munasarjavähi (aastas 30–40 patsienti) ja eesnäärmevähi (aastas 8–10 patsienti) korral, teiste paikmete korral üksikutel patsientidel, kelle ravivalikud on ammendunud. Hematoloogiliste kasvajatega patsientidel on paneeltesti tegemine Eestis juba osa igapäevapraktikast ja vajaduse katab praegu paneeltest Illumina TruSight Myeloid.

14. Üksiktestide kasutamise korral on Eestis ühe MVRKV adenokartsinoomiga patsiendi täismahus geneetilise profileerimise kulu praeguse praktika alusel umbes 422 eurot ja ühe jämesoolekasvajaga patsiendi profileerimise kulu 487 eurot. Ühe EGFR-positiivse MVRKV leidmise kulu on hinnangute kohaselt 1876 eurot ja ühe ALK-positiivse MVRKV leidmise kulu 3815 eurot.

15. Võrreldes üksiktestide kogumaksumusega on ühe patsiendi profileerimise kulu paneeltesti FoundationOne CDx abil 4–6 korda suurem ja Illumina TruSight Oncology 500 kasutamisel 2–3 korda suurem.

16. Kui Eesti praeguselt praktikalt kopsuvähi ja jämesoolevähi geneetilisel profileerimisel minna üle testi FoundationOne CDx kasutamisele, kaasneks sellega lisakulu

ravikindlustuse eelarvele 600 000 – 965 000 eurot mõlema paikme peale kokku. Illumina TruSight Oncology 500 kasutamisele üleminekuga kaasnev lisakulu oleks 258 000 – 366 000 eurot.

Soovitused

1. Soliidtuumorite puhul peaks paneeltesti määramise eelduseks olema onkoloogilise konsiiliumi soovitus. Paneeltesti tegemist tuleks kaaluda kaugelearenenud haigusega patsientidel, kellel muud ravivalikud on ammendumas ja kelle üldseisund võimaldab taluda edasist ravi. Konsiiliumi otsuse alusel võtaks haigekassa üle testi eest tasumise kohustuse.
2. Pahaloomuliste vereloomehaiguste käsitluses, kus paneeltestidel on tähtis osa haiguste esmases diagnostikas ja prognoosi määramises, võiks jätkuda praegune praktika, kus paneeltesti tegemise vajaduse üle otsustab raviarst.
3. Eesti praktikat arvestades on kõige tõenäolisem kasu paneeltestidest metastaseerunud MVRKV adenokartsinoomiga patsientidel, et ühel ajal määrata EGFRi, ALK, ROS1 ja NTRK muutuste esinemist, sest neile muutustele on Eestis olemas müügiloaga sihtmärkravimid. Samuti on neil tähtis osa teadmata algkoldega kasvajate käsitluses.
4. Paneeltestide kasutegur võib palju muutuda, kui tekib uus teadmine sihtmärkravimite efektiivsuse kohta või täienevad võimalused ravimite rahastamiseks: nt krisotiniib ROS1-positiivsete kopsu adenokartsinoomiga patsientide ravis. Lisaks on alust arvata, et EGFRi testimist vajavate patsientide arv suureneb lähiajal, sest on ilmnunud, et EGFRi mutatsiooni esinemisel on sihtmärkravi efektiivne mitte ainult metastaseerunud, vaid ka lokaalse ja lokoregionaalse levikuga kopsu adenokartsinoomi adjuvantses ravis.
5. Kehtivat geenitestide kodeerimise klassifikatsiooni tervishoiuteenuste loetelus tuleks täiendada, et eraldi oleks tähistatud, millise geeni (nt EGFR, ALK, BRCA1/2, KRAS) muutuseid on määratud. See võimaldaks hinnata vähiravi kvaliteeti eeskätt diagnostika ja ravi kooskõla aspektist.
6. Paneeltesti tulemustega tuleks anda kaasa tõenduspõhised ja nüüdisajastatud ravisoovitused testi käigus leitud konkreetsete geenimuutuste järgi, mille puhul on keerulisematel juhtudel soovitatav konsulteerida kasvajate molekulaarse nõukojaga (ingl *molecular tumour board*).

Kasutatud kirjandus

1. Oselin K, Pintson M, Vettus E, Kutsar A, Kiivet R-A. Kopsukasvajate kemoteraapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus [Internet]. Tartu; 2016. (Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised). Available at: http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/7/TTH28_kopsukasvaja_ravi.pdf
2. Herceptin. Ravimi omaduste kokkuvõte [Internet]. Eesti Ravimiregister; [tsiteeritud 5. august 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_et.pdf
3. Avastin. Ravimi omaduste kokkuvõte. [Internet]. Eesti Ravimiregister; [tsiteeritud 5. august 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_et.pdf
4. Keytruda. Ravimi omaduste kokkuvõte [Internet]. Eesti Ravimiregister; [tsiteeritud 5. august 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf
5. ESMO Guidelines Committee. Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores [Internet]. European Society for Medical Oncology; 2020 [tsiteeritud 19. juuni 2020]. Available at: <https://www.esmo.org/content/download/77789/1426712/1>
6. National Comprehensive Cancer Network®. Development and Update of the NCCN Guidelines® [Internet]. [tsiteeritud 19. juuni 2020]. Available at: <https://www.nccn.org/professionals/development.aspx>
7. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Annals of Oncology* [Internet]. 24. august 2020 [tsiteeritud 5. september 2020]; Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420399713>
8. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*. 1. september 2018;29(9):1895–902.
9. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology*. august 2018;29(8):1634–57.
10. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. august 2019;30(8):1194–220.
11. National Comprehensive Cancer Network®. Breast Cancer (Version 4.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

12. VITRAKVI® (larotrectinib) capsules, for oral use [package insert on the Internet] [Internet]. Bayer HealthCare; 2018 [tsiteeritud 1. juuni 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210861s000lbl.pdf
13. ROZLYTREK (entrectinib) capsules, for oral use [package insert on the Internet] [Internet]. Genentech; 2019 [tsiteeritud 1. juuni 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf
14. Vitrakvi, INN-larotrectinib [Internet]. European Medicines Agency; 2019 [tsiteeritud 1. juuni 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vitrakvi-epar-medicine-overview_en.pdf
15. Rozlytrek - INN-entrectinib [Internet]. European Medicines Agency; 2020 [tsiteeritud 1. juuni 2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rozlytrek_en.pdf
16. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn, Corinne, et al. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. European Society for Medical Oncology. 2019;64.
17. National Comprehensive Cancer Network®. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 5.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
18. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. juuli 2017;28:iv1–21.
19. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 20. mai 2011;29(15):2046–51.
20. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*. 21. mai 2014;311(19):1998–2006.
21. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2. aprill 2016;387(10026):1415–26.
22. D’Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, Rossi E, Capodanno A, Landi L, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 6. jaanuar 2015;112(1):95–102.
23. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 1. september 2005;23(25):5900–9.
24. Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT, et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol*. 20. märts 2008;26(9):1472–8.

25. Kim HR, Lim SM, Kim HJ, Hwang SK, Park JK, Shin E, et al. The frequency and impact of ROS1 rearrangement on clinical outcomes in never smokers with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol.* september 2013;24(9):2364–70.
26. Bergethson K, Shaw AT, Ou S-HI, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 10. märts 2012;30(8):863–70.
27. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med.* 12. veebruar 2012;18(3):378–81.
28. Dugay F, Llamas-Gutierrez F, Gournay M, Medane S, Mazet F, Chiforeanu DC, et al. Clinicopathological characteristics of ROS1- and RET-rearranged NSCLC in caucasian patients: Data from a cohort of 713 non-squamous NSCLC lacking KRAS/EGFR/HER2/BRAF/PIK3CA/ALK alterations. *Oncotarget.* 8. august 2017;8(32):53336–51.
29. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* august 2015;5(8):850–9.
30. Paik PK, Drilon A, Fan P-D, Yu H, Rekhtman N, Ginsberg MS, et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov.* august 2015;5(8):842–9.
31. Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and Translational Implications of RET Rearrangements in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(1):27–45.
32. Michels S, Scheel AH, Scheffler M, Schultheis AM, Gautschi O, Aebbersold F, et al. Clinicopathological Characteristics of RET Rearranged Lung Cancer in European Patients. *J Thorac Oncol.* jaanuar 2016;11(1):122–7.
33. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, Butaney M, Jackman DM, Kwiatkowski DJ, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* detsember 2012;7(12):1767–74.
34. Sequist LV, Heist RS, Shaw AT, Fidias P, Rosovsky R, Temel JS, et al. Implementing multiplexed genotyping of non-small-cell lung cancers into routine clinical practice. *Ann Oncol.* detsember 2011;22(12):2616–24.
35. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol.* 2019;32(1):147–53.
36. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2018 [tsiteeritud 17. mai 2020];2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329466/>
37. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2018 [tsiteeritud 20. mai 2020];2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132056/>

38. Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic Features of Response to Combination Immunotherapy in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 14 2018;33(5):843–852.e4.
39. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 21. mai 2015;372(21):2018–28.
40. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 9. aprill 2016;387(10027):1540–50.
41. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. august 2016;27(8):1386–422.
42. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. juuli 2017;28:iv22–40.
43. National Comprehensive Cancer Network®. Colon Cancer (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
44. National Comprehensive Cancer Network®. Rectal Cancer (Version 4.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf
45. Douillard J-Y, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 12. september 2013;369(11):1023–34.
46. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJA. BRAF Mutation in Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2. juuli 2009;361(1):98–9.
47. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 20. mai 2011;29(15):2011–9.
48. Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promoter and wild type BRAF/KRAS are enriched for targetable kinase fusions. *Cancer Res*. 15. märts 2019;79(6):1047–53.
49. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NOR-DIC-VII study. *J Clin Oncol*. 20. mai 2012;30(15):1755–62.
50. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang Z-Q, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 15. oktoober 2011;117(20):4623–32.
51. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of

- advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 18. juuni 2011;377(9783):2103–14.
52. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(10):1395–402.
 53. Meeting Library | Meeting Library [Internet]. [tsiteeritud 18. mai 2020]. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/123641/abstract>
 54. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. juuni 2016;17(6):738–46.
 55. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 1. september 2020;31(9):1119–34.
 56. National Comprehensive Cancer Network®. Prostate Cancer (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
 57. Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2016;27:v28–37.
 58. National Comprehensive Cancer Network®. Hepatobiliary Cancers (Version 5.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 23. oktoober 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
 59. Westphalen CB, Preinfalk A, Kruger S, Haas M, Renz BW, Riener M-O, et al. Neurotrophic tropomyosin receptor kinase (NTRK) and nerve growth factor (NGF) are not expressed in Caucasian patients with biliary tract cancers: pooled data from three independent cohorts. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. august 2019;21(8):1108–11.
 60. Graham RP, Barr Fritcher EG, Pestova E, Schulz J, Sitailo LA, Vasmatzis G, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 translocations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Human Pathology*. august 2014;45(8):1630–8.
 61. Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, Shiota T, Hama N, Nakamura H, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. aprill 2014;59(4):1427–34.
 62. Ross JS, Wang K, Gay L, Al-Rohil R, Rand JV, Jones DM, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *The Oncologist*. märts 2014;19(3):235–42.
 63. Sia D, Losic B, Moeini A, Cabellos L, Hao K, Revill K, et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2 – PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nature Communications*. 22. jaanuar 2015;6(1):6087.

64. Borger DR, Tanabe KK, Fan KC, Lopez HU, Fantin VR, Straley KS, et al. Frequent mutation of isocitrate dehydrogenase (IDH)1 and IDH2 in cholangiocarcinoma identified through broad-based tumor genotyping. *The Oncologist*. 2012;17(1):72–9.
65. Voss JS, Holtegaard LM, Kerr SE, Fritcher EGB, Roberts LR, Gores GJ, et al. Molecular profiling of cholangiocarcinoma shows potential for targeted therapy treatment decisions. *Human Pathology*. juuli 2013;44(7):1216–22.
66. Churi CR, Shroff R, Wang Y, Rashid A, Kang HC, Weatherly J, et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: prognostic and therapeutic implications. *PloS One*. 2014;9(12):e115383.
67. Ruzzenente A, Fassan M, Conci S, Simbolo M, Lawlor RT, Pedrazzani C, et al. Cholangiocarcinoma Heterogeneity Revealed by Multigene Mutational Profiling: Clinical and Prognostic Relevance in Surgically Resected Patients. *Annals of Surgical Oncology*. mai 2016;23(5):1699–707.
68. Wang P, Dong Q, Zhang C, Kuan P-F, Liu Y, Jeck WR, et al. Mutations in isocitrate dehydrogenase 1 and 2 occur frequently in intrahepatic cholangiocarcinomas and share hypermethylation targets with glioblastomas. *Oncogene*. 20. juuni 2013;32(25):3091–100.
69. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. mai 2019;30(5):672–705.
70. National Comprehensive Cancer Network®. Ovarian Cancer. Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
71. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oktoober 2018;29:iv1–18.
72. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 20. juuli 2012;30(21):2654–63.
73. You Y, Li L, Lu J, Wu H, Wang J, Gao J, et al. Germline and Somatic BRCA1/2 Mutations in 172 Chinese Women With Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [tsiteeritud 20. september 2020];10. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00295/full>
74. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. detsember 2019;30(12):1884–901.
75. National Comprehensive Cancer Network®. Cutaneous Melanoma (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
76. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, Akkooi A van, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under

the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Annals of Oncology* [Internet]. 4. august 2020 [tsiteeritud 1. september 2020];0(0). Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39939-7/abstract](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39939-7/abstract)

77. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 27. juuni 2002;417(6892):949–54.
78. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*. 10. september 2006;24(26):4340–6.
79. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman R-A, Teitcher J, et al. KIT as a Therapeutic Target in Metastatic Melanoma. *JAMA*. 8. juuni 2011;305(22):2327–34.
80. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med*. 17. november 2005;353(20):2135–47.
81. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*. 18. juuni 2015;161(7):1681–96.
82. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol*. 20. juuli 2011;29(21):2904–9.
83. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol*. 10. september 2013;31(26):3182–90.
84. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn J-C, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2014;25:iii93–101.
85. National Comprehensive Cancer Network®. Central Nervous System Cancers (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
86. National Comprehensive Cancer Network®. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
87. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oktoober 2018;29:iv51–67.
88. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Daugaard G, Oien K, Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2015;26:v133–8.
89. National Comprehensive Cancer Network®. Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP]) (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
90. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjian J-J, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical

Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2015;26:v85–99.

91. National Comprehensive Cancer Network®. Myeloproliferative Neoplasms (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
92. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 01 2018;36(4):310–8.
93. National Comprehensive Cancer Network®. Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
94. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2016;27:v69–82.
95. National Comprehensive Cancer Network®. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 2.2020) [Internet]. 2019 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_all.pdf
96. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. juuli 2017;28:iv41–51.
97. National Comprehensive Cancer Network®. Chronic Myeloid Leukemia (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
98. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. aprill 2020;34(4):966–84.
99. gknation. Ph-Positive ALL Therapy [Internet]. 2015 [tsiteeritud 5. juuni 2020]. Available at: <https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/treatment/ph-positive-all-therapy>
100. Reboursiere E, Chantepie S, Gac A-C, Reman O. Rare but authentic Philadelphia-positive acute myeloblastic leukemia: Two case reports and a literature review of characteristics, treatment and outcome. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*. 1. märts 2015;8(1):28–33.
101. Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, Adès L, Cermak J, Del Cañizo C, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 24. oktoober 2013;122(17):2943–64.
102. National Comprehensive Cancer Network®. Myelodysplastic Syndromes (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
103. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2014;25:iii57–69.

104. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, Cross NCP, Cortes J, De Witte T, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Myelomonocytic Leukemias in Adults. *Hemasphere* [Internet]. 29. november 2018 [tsiteeritud 4. veebruar 2021];2(6). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745959/>
105. A Treatment Protocol for Participants 1-45 Years With Acute Lymphoblastic Leukaemia - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [tsiteeritud 19. november 2020]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03911128>
106. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. märts 2020;S0923753420360798.
107. National Comprehensive Cancer Network®. Acute Myeloid Leukemia (Version 3.2020) [Internet]. 2019 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
108. Döhner H, Estey E, Grimwade D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26. jaanuar 2017;129(4):424–47.
109. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res*. 15. detsember 2006;12(24):7374–9.
110. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 7. november 2013;369(19):1783–96.
111. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206–14.
112. Müller MC, Cortes JE, Kim D-W, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 3. detsember 2009;114(24):4944–53.
113. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim D-W, Müller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol*. 1. september 2009;27(25):4204–10.
114. Naqvi K, Cortes JE, Luthra R, O'Brien S, Wierda W, Borthakur G, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with E255K/V BCR-ABL kinase domain mutations. *Int J Hematol*. juuni 2018;107(6):689–95.
115. Jabbour E, Kantarjian HM, Jones D, Reddy N, O'Brien S, Garcia-Manero G, et al. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with F317L BCR-ABL kinase domain mutation after therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 15. detsember 2008;112(13):4839–42.
116. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Castagnetti F, Rosti G, Bosi C, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica*. märts 2007;92(3):401–4.

117. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 26 2018;132(4):393–404.
118. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S, et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood*. 1. juuli 2008;112(1):53–5.
119. Cario G, Leoni V, Conter V, Baruchel A, Schrappe M, Biondi A. BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia in childhood and targeted therapy. 1. 15. mai 2020;105(9):2200–4.
120. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 22. märts 2012;366(12):1079–89.
121. Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Habdank M, Krönke J, Bullinger L, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication. *J Clin Oncol*. 1. august 2010;28(22):3636–43.
122. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 15. detsember 2002;100(13):4372–80.
123. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, Baldus C, Becknell B, Carlson BD, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res*. 1. oktoober 2001;61(19):7233–9.
124. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, Suzuki R, Kodera Y, Miyawaki S, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 15. aprill 2001;97(8):2434–9.
125. Kainz B, Heintel D, Marculescu R, Schwarzinger I, Sperr W, Le T, et al. Variable prognostic value of FLT3 internal tandem duplications in patients with de novo AML and a normal karyotype, t(15;17), t(8;21) or inv(16). *Hematol J*. 2002;3(6):283–9.
126. Chou W-C, Hou H-A, Chen C-Y, Tang J-L, Yao M, Tsay W, et al. Distinct clinical and biologic characteristics in adult acute myeloid leukemia bearing the isocitrate dehydrogenase 1 mutation. *Blood*. 8. aprill 2010;115(14):2749–54.
127. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, Schelen A, Koenders JE, Zeilemaker A, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. *Blood*. 23. september 2010;116(12):2122–6.
128. Chotirat S, Thongnoppakhun W, Promsuwicha O, Boonthimat C, Auewarakul CU. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. *J Hematol Oncol*. 7. märts 2012;5:5.

129. Chou W-C, Lei W-C, Ko B-S, Hou H-A, Chen C-Y, Tang J-L, et al. The prognostic impact and stability of Isocitrate dehydrogenase 2 mutation in adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. veebruar 2011;25(2):246–53.
130. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res*. 15. veebruar 2005;11(4):1416–24.
131. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1. mai 2008;358(18):1909–18.
132. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, Becker H, Mrózek K, Margeson D, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 4. november 2010;116(18):3622–6.
133. Marcucci G, Maharry K, Wu Y-Z, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, et al. IDH1 and IDH2 gene mutations identify novel molecular subsets within de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 10. mai 2010;28(14):2348–55.
134. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. september 2015;26:v78–84.
135. National Comprehensive Cancer Network®. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (Version 4.2020) [Internet]. 2019 [tsiteeritud 7. juuni 2020]. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
136. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 21. juuni 2018;131(25):2745–60.
137. Clavé S, Rodon N, Pijuan L, Díaz O, Lorenzo M, Rocha P, et al. Next-generation Sequencing for ALK and ROS1 Rearrangement Detection in Patients With Non-small-cell Lung Cancer: Implications of FISH-positive Patterns. *Clin Lung Cancer*. 2019;20(4):e421–9.
138. Harlé A, Dietmaier W, Vogl I, Neumann K, Haumaier F, Beggs AD, et al. Detection of ALK, RET, ROS1, NTRK1 and MET rearrangements and actionable mutations using next generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 1. september 2018;29:vi12.
139. Tan AC, Lai GGY, Tan GS, Poon SY, Doble B, Lim TH, et al. Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis. *Lung Cancer*. 1. jaanuar 2020;139:207–15.
140. Steuten L, Goulart B, Meropol NJ, Pritchard D, Ramsey SD. Cost Effectiveness of Multigene Panel Sequencing for Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *JCO Clinical Cancer Informatics*. 26. juuni 2019;(3):1–10.

141. Hall PS, Smith A, Hulme C, Vargas-Palacios A, Makris A, Hughes-Davies L, et al. Value of Information Analysis of Multiparameter Tests for Chemotherapy in Early Breast Cancer: The OPTIMA Prelim Trial. *Value in Health*. 1. detsember 2017;20(10):1311–8.
142. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, Cummings OW, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Modern Pathology*. märts 2012;25(3):347–69.
143. Liao B-C, Griesing S, Yang JC-H. Second-line treatment of EGFR T790M-negative non-small cell lung cancer patients. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919890286.
144. John T, Akamatsu H, Delmonte A, Su W-C, Lee JS, Chang G-C, et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2018;126:133–8.
145. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 16 2017;376(7):629–40.
146. Herbst RS, Tsuboi M, John T, Grohé C, Majem M, Goldman JW, et al. Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with stage IB–IIIA EGFR mutation positive (EGFRm) NSCLC after complete tumor resection: ADAURA. *JCO*. 1. juuni 2020;38(18_suppl):LBA5–LBA5.
147. Gutierrez ME, Choi K, Lanman RB, Licitra EJ, Skrzypczak SM, Pe Benito R, et al. Genomic Profiling of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Community Settings: Gaps and Opportunities. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(6):651–9.
148. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. 21. mai 2015;161(5):1215–28.
149. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603144>. Massachusetts Medical Society; 2016 [siteeritud 13. november 2020]. Available at: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603144>
150. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology*. 26. oktoober 2010;75(17):1560–6.
151. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol*. 20. jaanuar 2013;31(3):344–50.
152. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *New England Journal of Medicine*. 10. märts 2005;352(10):997–1003.
153. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. aprill 2012;123(4):465–72.

154. SH S, E C, NL H, ES J, SA P, H S, et al. WHO Classification of Tumours of Haemato-poietic and Lymphoid Tissues [Internet]. [tsiteeritud 11. november 2020]. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
155. Treatment Protocol for Children (1.0 - 17.9 years of age) and young adults (18-45 years of age) with Acute Lymphoblastic Leukemia [Internet]. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); 2011 [tsiteeritud 19. november 2020]. Available at: https://data.stolav.no/eqspublic/pasientforlop/docs/doc_32989/attachments/protokoll%20NOPHO%202008%20versjon%20nov%202012.pdf
156. Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 98/79/EÜ. Euroopa Liidu Teataja. 27. oktoober 1998;(L331):1–37.
157. Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EL) 2017/746. Euroopa Liidu Teataja. 5. mai 2017;60(L117):176–332.
158. U.S. Food and Drug Administration. FDA Fact Sheet. CDRH’S Approach To Tumor Pro-filing Next Generation Sequencing Tests [Internet]. [tsiteeritud 6. august 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/media/109050/download>
159. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approval Order 170019 FoundationOne CDx [Internet]. 2017 [tsiteeritud 3. august 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019A.pdf
160. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diag-nostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Internet]. FDA; 2020 [tsiteeritud 6. august 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
161. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approval Order 160045 Oncomine Dx Target Test [Internet]. 2017 [tsiteeritud 6. august 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160045A.pdf
162. Oncomine Dx Target Test—Europe - EE [Internet]. [tsiteeritud 31. august 2020]. Available at: <http://www.thermofisher.com/tr/en/home/clinical/diagnostic-testing/condition-disease-diagnostics/oncology-diagnostics/oncomine-dx-target-test/oncomine-dx-target-test-us-only.html>
163. U.S. Food and Drug Administration. Streamlined path for the authorization of tumor pro-filing tests. [Internet]. 2017 [tsiteeritud 3. august 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-unveils-streamlined-path-authorization-tumor-pro-filing-tests-alongside-its-latest-product-action>
164. EVALUATION OF AUTOMATIC CLASS III DESIGNATION FOR MSK-IMPACT (Inte-grated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2017 [tsiteeritud 6. august 2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN170058.pdf
165. Caris Molecular Intelligence for guiding cancer treatment. Medtech innovation briefing [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2017 [tsitee-ritud 18. august 2020]. Available at: <https://www.nice.org.uk/advice/mib120/resources/caris-molecular-intelligence-for-guiding-cancer-treatment-pdf-2285963328513733>

166. Spizzo G, Siebert U, Gastl G, Voss A, Schuster K, Leonard R, et al. Cost-comparison analysis of a multiplatform tumour profiling service to guide advanced cancer treatment. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 21. oktoober 2019;17(1):23.
167. TruSight Oncology 500 Assay | For pan-cancer biomarkers in DNA and RNA [Internet]. [tsiteeritud 31. august 2020]. Available at: <https://www.illumina.com/products/by-type/clinical-research-products/trusight-oncology-500.html>
168. FoundationOne Medicine. FoundationOne Heme. Technical Specifications [Internet]. 2019 [tsiteeritud 31. oktoober 2020]. Available at: https://assets.ctfassets.net/w98cd481qyp0/42rlcTE8VR4137CaHrsaen/baf91080cb3d78a52ada10c6358fa130/FoundationOne_Heme_Technical_Specifications.pdf
169. Malcikova J, Tausch E, Rossi D, Sutton LA, Soussi T, Zenz T, et al. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—update on methodological approaches and results interpretation. *Leukemia*. mai 2018;32(5):1070–80.
170. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
171. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. märts 2018;142(3):321–46.
172. Innos K, Oselin K, Laisaar T, Aareleid T. Patterns of survival and surgical treatment in lung cancer patients in Estonia by histologic type and stage, 1996-2016. *Acta Oncol*. november 2019;58(11):1549–56.
173. Vähihaigestumus Eestis 2014. Tervise Arengu Instituut; 2017.
174. Vähihaigestumus Eestis 2015. Tervise Arengu Instituut; 2018.
175. Vähihaigestumus Eestis 2016. Tervise Arengu Instituut; 2019.
176. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, Fu X-H, Han X-R, Threapleton D, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 12. oktoober 2016;7(48):78985–93.
177. Kahre T, Tõnisson N, Roosipuu R, Kallandi Ü, Jõgi T, Jaal J. Epidermaalse kasvufaktori retseptori mutatsioonide esinemine mitteväikerakulise kopsuvähi koes. *Eesti Arst*. 2015;94 (Lisa 3):19.
178. Cabillic F, Gros A, Dugay F, Begueret H, Mesturoux L, Chiforeanu DC, et al. Parallel FISH and immunohistochemical studies of ALK status in 3244 non-small-cell lung cancers reveal major discordances. *J Thorac Oncol*. märts 2014;9(3):295–306.

Lisa 1. Lähteülesanne

Geenitestid kasvajate ravivalikute suunamisel

Eesmärk

Analüüsi eesmärk on hinnata geenitestide kasutegurit ja kulutõhusust, mida kasutatakse pahaloomuliste kasvajate kemoterapia ravimivalikute suunamisel.

Taust

Pahaloomuliste kasvajate ravi kaasaegsete bioloogiliste ravimitega eeldab kasvaja geneetilise profiili teadmist, sest paljud sihtmärkravimid toimivad ainult kindla geneetilise profiiliga kasvajatele ning nende kasutegur teistsuguse profiiliga kasvajatel on teadmata.

Näiteks kopsuvähk adenokartsinoomi korral eristuvad nõ EGFR-mutatsiooniga kasvajakasvajakad, mille korral on valikravimiteks EGFRi inhibiitorid (erlotiniib, gefitiniib jt) ning nõ ALK-positiivsed kasvajakasvajakad, kus tuleks kasutada ALK inhibiitoreid (krisotiniib jt). EGFRi mutatsiooniga kasvajakasvajakad moodustavad kopsuvähkidest 15–20% ja ALK-positiivsed 3–5%.

Lisaks esineb kopsuvähi adenokartsinoomiga patsientidel veel teisi harvemini esinevaid mutatsioone (ROS1, BRAF, RET, MET, Her2, NTRK jne), mille esinemisel on olemas sihtmärkravi.

Sihtmärkravi ei tohiks määrata ilma geenitestideta, sest nende ravimite efektiivsus on tõendatud kliinilistes uuringutes ainult vastava geeniprofiiliga haigetel. Mida harvem vastav mutatsioon esineb, seda kallimaks läheb testimise abil raviks sobivate haigete leidmine, kuid ravimi määramine ilma kõigi haigete testimiseta vähendab ravi efektiivsust ja suurendab ravikulusid.

Teema olulisus

Vastavaid geenimutatsioone on võimalik määrata koeproovidest ja mõnel juhul ka verest ning selleks on olemas spetsiifilised testid, mida tuleks teha ühekaupa, kuid kõigi testide üheaegseks tegemiseks ei ole sageli piisavalt kasvajakasvajakke. Selle probleemi lahenduseks on välja töötatud uued NGS (*Next Generation Sequencing*) meetodika põhised molekulaarse profileerimise geenitestid, mis sama analüüsi käigus suudavad eristada kümneid ja sadu geenimutatsioone.

Tehnoloogiad

Haigekassale on esitatud taotlused (1335 ja 1395) NGS geenitestide FoundationOne CDx, FoundationOne Liquid ja Foundation Heme (*edaspidi FoundationOne testid*) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu vastavalt levinud mitteväikerakk-kopsuvähi molekularseks profileerimiseks ja kasvaja molekularseks profileerimiseks sõltumata vähipaikmest. FoundationOne CDx testi jaoks kasutatakse soliidtuumori kasvajakude ning testide FoundationOne Liquid ja Foundation Heme jaoks on vaja haigelt võtta veeniverd 15–20 ml. Koeproof või veri saadetakse firma FoundationOne laborisse, kus tehakse analüüsid ja raviarstile saadetakse analüütiline raport koos ravisoovitustega.

Sihtrühm

Geenitestide sihtrühmaks on vähihaiged, kellele on näidustatud ravi sihtmärkravimitega ja kelle hea üldseisund võimaldab rakendada süsteemset ravi.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milliseid geenitestide soovitatakse kasutada kasvajate ravivalikuteks Euroopas ja USAs?

Lahendus: Ravijuhenditest otsitakse tõendusmaterjali, milliseid geenitestide soovitatakse kasutada kasvajate ravivalikute tegemiseks.

2. Milliste kasvajate ja ravimite suhtes soovitatakse kasutada NGS-teste?

Lahendus: Ravijuhenditest otsitakse tõendusmaterjali, millele toetudes on esitatud soovitused uute NGS testide kasutamiseks kindlate pahaloomuliste kasvajate korral.

3. Millised on perspektiivsed NGS-paneeltestid ja milline on nende kasutegur?

Lahendus: Ravijuhenditest jt allikatest otsitakse Euroopas ja USAs enimkasutatud NGS paneeltestide (lisaks FoundationOne'le), mille suhtes on sõltumatud asutused (FDA, NICE jt) andnud hinnangu nende kasuteguri kohta.

4. Millised geenitestide vajavad kasvajavastased ravimid on Eestis kasutusel?

Lahendus: Ravimiregistri, tervishoiuteenuste loetelu ja soodusravimite loetelu alusel koostatakse ülevaade Eestis kasutusel olevatest ja rahastatud ravimitest.

5. Kui suured on testimise sihtrühmad (haiguskoormus) iga kasvajatüübi kohta Eestis? Milline osa neist võiks olla raviperspektiivne?

Lahendus: Teaduskirjanduse ja Eesti Vähiregistri andmetel arvutatakse sihtrühmade suurused ehk osakaal erinevate kasvajatega haigetest, kes potentsiaalselt võiks testidest kasu saada.

6. Milline on nende kasvajate molekulaarse profileerimise ja ravi praegune praktika Eestis ning mis on selle aastane maksumus?

Lahendus: Haigekassa andmebaasist tehakse väljavõtte kopsuvähi raviarvetest ja analüüsitakse teenusekoodide esinemissagedust, mis kirjeldavad kasvajate molekulaarset profileerimist.

7. Milline oleks optimaalne geenitestide, sh paneeltestide kasutamine Eestis?

Lahendus: Ravijuhendite, teaduskirjanduse ja eksperthinnangute alusel esitatakse ettepanekud geenitestide kasutamiseks.

8. Millised on eelarvemõjud paneeltestide rakendamisel kasvajate ravivalikutes Eestis?

Lahendus: Hinnatakse kulude erinevust optimaalse testide kasutamise ja tavapärase praktika vahel erinevate pahaloomuliste kasvajate lõikes viie aasta perspektiivis.

Lisa 2. Lapseea pahaloomulised kasvaja

Aastatel 2010–2017 diagnoositi Eestis pahaloomuline kasvaja kokku 352 lapsel vanuses 0–19 eluaastat, keskmine haigestumus oli sel perioodil 44 juhtu aastas. 2017. aastal registreeriti kokku 48 esmasjuhtu, neist kolm sagedasemat diagnoosigruppi olid leukeemiad (14 juhtu), kesknärvisüsteemi (KNS) kasvaja (10 juhtu) ning mesoteel- ja pehmete kudede kasvaja (7 juhtu) [1].

Vanuses 0–14 on kõige sagedamini esinevad kasvaja leukeemiad, KNSi kasvaja ning lümfoomid. Alarühmas 0–4 eluaastat esinevad aga lümfoomidest sagedamini sümpaatilise närvisüsteemi kasvaja (neist kõige sagedamini neuroblastoom), retinoblastoom ning neerukasvaja. Vanuses 15–19 aastat olid kõige sagedasemateks kasvajatüüpideks lümfoomid, epiteeliaalsed kasvaja ning melanoom. Lisaks eelpool nimetatud kasvajatüüpidele moodustavad olulise grupi lapsea luu pahaloomulised kasvaja, pehmekoesarkoomid ning idurakulised kasvaja. [2]

Laste kasvaja eripära on harv esinemine ning suur heterogeensus kasvajarühmade sees, mis muudab õige diagnoosi leidmise keeruliseks – seda eelkõige lapsea KNSi kasvaja korral. Lisaks histoloogilisele leiule on tähtis tuvastada pärilikkuseaine muutused (nii kromosomaalsed ümberkorraldused kui geenimutatsioonid), mis on sageli spetsiifilised kindlale diagnoosile. Pärilikkuseaine muutused on vaja tuvastada, et mitme haiguse puhul määrata prognoosigruppi ning sellest lähtuvalt teha ravivalikuid.

NGS-meetodil paneeltestidega soovitatakse tuvastada geenimuutuseid lapsea soliidtuumorite korral, kui haigus retsidiiveerub või ei allu ravile, lootuses leida sobiv sihtmärk ravi. Enamasti on tegu heas üldseisundis lastega, kellel on igati põhjendatud otsida lisa ravi võimalusi ning võimaliku ravi sihtmärgi leidmisel ravimit kasutada ka väljaspool ametlikku näidustust või suunata laps kliinilisse uuringusse.

Sagedasemate lapsea kasvaja ravijuhistes on NGS-meetodil testimine esile toodud luu- ning pehmekoesarkoomide korral, millest sagedasimad on osteosarkoom ja Ewingi sarkoom. NCCNi soovitude alusel [3] peab Ewingi sarkoomi diagnoosides uurima t(11;22) esinemist, kuna selle translokatsiooni tulemusel tekib EWS-FLI1 fusioonigeen, mida seostatakse haiguse parema prognoosiga. EWS-FLI1 translokatsioon esineb 85% Ewingi sarkoomi juhtudest ning selle tuvastamine võib muuta haiguse diagnoosi. NGS-meetodil geenimutatsioonide määramist NCCNi luukasvaja ravijuhises ei nõuta [3]. ESMO ravijuhises soovitatakse NGSi kasutada „small round cell“-tüüpi kasvajatel, kui tavapäraste meetoditega pole pärilikkuseaine ümberkorraldused tuvastatavad [4].

Osteosarkoomi teises ravireas kasutatakse ka sihtmärkravi (sorafeniib, regorafeniib, everoliimus väljaspool nende ametlikku kasutusnäidustust), kuid nende ravimite määramine ei nõua lisauuringuid kasvaja pärilikkuseaine muutuste kohta.

Ägeda lümfoblastleukeemiaga lapsi käsitletakse Eestis AllTogether protokoll järgi sarnaselt kuni 45-aastastele täiskasvanutele. AllTogetheri protokoll eeldab põhjalikke uuringuid pärilikkusaine muutuste tuvastamiseks. Ph-kromosoomi leidmisel käsitletakse lapsi EsPhALLi protokoll järgi, kus keemiaraviga kombineeritakse türosiinkinaasi inhibiitoreid ning võib vaja olla BCR-ABL1 ravimresistentsust põhjustavate mutatsioonide määramine. Vt ka ptk-d 4.3.12 ja 5.10.

Ägeda müeloidleukeemiaga lapsi ravitakse Eestis NOPHO AML 2012 protokoll [5] alusel. Haiged jaotatakse riskirühmadesse ravivastuse, FLT3-ITD, NPM1 mutatsiooniautuse ja 16. kromosoomi inversiooni esinemise alusel. Protokollis soovitatakse lisaks tuvastada FISHi või PCR-meetodil RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA ning MLL aberratsioonide esinemist. Mutatsioonide skriining peab tuvastama FLT3, NPM1 ning CEBPA mutatsiooni, lisaks tõstetakse esile KIT, RAS, TET2, IDH1, PTPN11, DNMT3A mutatsiooni esinemist. Protokollis ei nõuta, et muutusi peab tuvastama paneeltestiga.

Lapseea KNSi kasvajakasvaja on heterogeenne haiguste rühm. Siia kuuluvad madal- ning kõrgmaliigsed glioomid, ependümoomid, medulloblastoom ning teised embrüonaalset päritolu KNSi kasvajakasvaja. HIT-MED on rahvusvaheliselt tunnustatud KNSi kasvajakasvaja ravijuhis [6]. Medulloblastoomide korral määravad haiguse alatüübi ja sellest lähtuva ravivaliku kasvajakasvaja pärilikkuseaine muutused – eristatakse WNT-aktiveeritud, SHH-aktiveeritud, kolmanda ja neljanda grupi medulloblastoomi. Lisaks kromosomaalsetele muutustele tuleb määrata vähemalt PTCH1, SMO, SUFU, CTNNB1 mutatsiooni esinemist ning hinnata kasvajakasvaja GLI2, MYCN, MYC ja CDK6 amplifikatsiooni esinemist [7]. HIT-MED raviprotokollis ei täpsustata, millisel meetodil peaks geenimutatsioone määrama, kuid selleks võib kasutada NGSil põhinevaid paneeltesti [7].

Sümpaatilise närvisüsteemi kasvajakasvaja esineb lapseas kõige sagedamini neuroblastoomi. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) neuroblastoomi ravijuhise järgi sõltub kasvaja käsitus haiguse riskirühmast, mis lisaks kliinilisele, radioloogilisele ja histoloogilisele leiule sõltub MYCN amplifikatsiooni esinemisest [8]. MYCN amplifikatsiooni esinemine on omane haiguse suure riski rühmale, mille korral on näidustatud kõrgdoosis keemiaravi autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega ja säilitusravi beetadinutuksimabiga. Samuti tuleb määrata kromosomaalseid muutusi, millest mõni muutus viitab samuti haiguse suure riski

rühmale. MYCN amplifikatsiooni võib määrata järgmiste meetoditega: FISH, MLPA, submikroskoopiline kromosoomianalüüs ja punktmutatsioonide määramine [8].

Lisa 2 kasutatud kirjandus

1. Mägi M, Härmaorg P, Innos K. Vähihaigestumus Eestis 2017. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
2. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun 1;18(6):719–31.
3. National Comprehensive Cancer Network®. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
4. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct;29:iv79–95.
5. Research study for treatment of children and adolescents with acute myeloid leukaemia 0-18 years. NOPHO-DBH AML 2012 protocol v2.1 [Internet]. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO); 2013 [cited 2020 Nov 19]. Available from: https://www.skion.nl/workspace/uploads/NOPHO-DBH-AML-2012_Protocol-v2-1_17-01-2013.pdf
6. HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma, Ependymoma, CNS Embryonal Tumour and Pineoblastoma. Version 4.0 [Internet]. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; 2017 [cited 2020 Nov 15]. Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e1758/e142890/download191512/HIT-MED_Guidance_Final_Version_4.0_-_02.05.2017.pd_ger.pdf
7. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl).* 2012 Apr;123(4):465–72.
8. Treatment of Patients with Low/Intermediate Risk Neuroblastoma [Internet]. Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). Neuroblastoma Special Interest Group; 2015 [cited 2020 Nov 15]. Available from: [https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Low-Inter_Risk_Neuroblastoma_guidelines_FINAL_March_2015\(1\).pdf](https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Low-Inter_Risk_Neuroblastoma_guidelines_FINAL_March_2015(1).pdf)

Lisa 3. Paikmed, kus geneetiline informatsioon ravivalikuid ei mõjuta

ESMO ja NCCN ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et paljude kasvajate ravivalikutes ei ole praegu geneetisel informatsioonil olulist rolli ja need paikmed jaotuvad kahte rühma.

Esimeses rühmas on paikmed, mille puhul **ei ole ravijuhendites soovitatud kasutada sihtmärkravi**:

- kesknärvisüsteemi (KNS) kasvajakad (ESMO 2014 [1] ja 2017 [2], NCCN 2020 [3]): KNSi kasvajate esmavaliku ravi on kirurgiline, millele võib järgneda kiiritus- või harvem keemiaravi ning geenitestid on näidustatud 3.–4. astme glioomidel (anaplastsed glioomid ja glioblastoom), kus neil on diagnostilis-prognostiline ning ravivalikuid juhtiv roll [1, 3]. Kaugelearenenud glioomi korral tuleb määrata IDH1, IDH2 mutatsioonide, 1p19q kodeletsiooni esinemist ja MGMT promootori metülatiooni [1, 3]. Lisaks soovitatakse NCCNi ravijuhises võimalusel määrata ATRX ja TERT mutatsioonide esinemist [3].
- lamerakuline nahavähk (NCCN 2019 [4])
- Merkeli rakkude kartsinoom (NCCN 2019 [5])
- süsteemne AL-amüloidoos (ingl *systemic light chain amyloidosis*; NCCN 2019 [6])

Teises rühmas on paikmed, mille ravis **on kasutusel sihtmärkravimid**, kuid nende kasutamise **eeldus ei ole geneetilis(t)e muutus(t)e suhtes testimine**. Sihtmärkravimid on nende kasvajate ravivalikutes kirjas erineva rea preparaatidena sõltumata patsiendi geneetilisest profiilist.

- AIDSiga seotud Kaposi sarkoom (NCCN 2020 [7])
- anaalkasvaja (NCCN 2020 [8], ESMO 2014 [9] sihtmärkravi ei maini)
- basaliom (NCCN 2019 [10])
- lad *dermatofibrosarcoma protuberans*, haruldane pehmekeoline sarkoom (ESMO [11], NCCN 2019 [12])
- Hodgkini lümfoom (ESMO 2018 [13], NCCN 2020 [14])
- hulgimüeloom (ESMO 2017 [15], NCCN 2020 [16])
- KNSi kasvajakad: ependümoom, medulloblastoom ja primaarne KNSi lümfoom (NCCN 2020 [3])
- kopsukelme pahaloomuline mesoteliom (ESMO 2015 [17], NCCN 2019 [18])
- maksarakk-kartsinoom (ESMO 2018 [19], NCCN 2020 [20])
- munandikasvaja (ESMO 2013 [21], NCCN 2019 [22])

- neerukasvajad (ESMO 2019 neerurakuline kartsinoom [23], NCCN 2019 [24])
- neuroendokriinkasvajad (NCCN 2019 [25], ESMO 2012 neerupealise kasvaja ravijuhend [26] ja ESMO 2012 kartsinoidi käsitlev ravijuhend sihtmärkravi ei maini)
- peenisevähk (NCCN 2020 [27], ESMO 2013 [28] sihtmärkravi ei maini)
- rasedusaegne trofoblasthaigus (ingl *gestational trophoblastic neoplasia/disease*; NCCN 2020 [29], ESMO 2013 [30] sihtmärkravi ei maini)
- mitte-Hodgkini lümfoom: Mantelrakklümfoomi korral seostatakse TP53 mutatsiooni halva prognoosiga, kuid ei WHO klassifikatsioonis ega ravijuhistes nõuta selle rutiinset määramist. Mitmete nii B- kui ka T-rakuliste lümfoomide alatüübi defineerivad kromosomaalsed aberratsioonid; geenimutatsioonidel on eelkõige prognostiline väärtus ning ravijuhistes nende määramist rutiinselt ei nõuta.
 - T-rakulised lümfoomid (ESMO 2015 [31], NCCN 2020 [32])
 - B-rakulised lümfoomid (NCCN 2020 B-rakuliste lümfoomide ravijuhend [33] ja ESMO 2016 follikulaarse lümfoomi ravijuhend [34])
 - ♦ NCCN 2020 laste ravijuhend [35], ESMO 2020 marginaaltsooni [36], ESMO 2017 mantelrakk-lümfoomi [37], ESMO 2015 difuusse B-suurerakulise lümfoomi [38] ja ESMO 2016 B-rakuliste lümfoomide [39] ravijuhendites ei anta soovitusi sihtmärkravi kohta
- primaarsed nahalümfoomid (ESMO 2018 [40], NCCN 2020 [41])
- tüümuse kasvajakasvajad (NCCN 2019 [42]; ESMO 2015 [43] ja ESMO 2012 [44] ravijuhendites ei anta soovitusi sihtmärkravi kohta)
- uuvea melanoom (NCCN 2020 [45])
- väikerakk-kopsuvähk (NCCN 2020 [46], ESMO 2013 [47] ravijuhendites ei anta soovitusi sihtmärkravi kohta)

Lisa 3 kasutatud kirjandus

1. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn J-C, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25:iii93–101.
2. Le Rhun E, Weller M, Brandsma D, Van den Bent M, de Azambuja E, Henriksson R, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv84–99.
3. National Comprehensive Cancer Network®. Central Nervous System Cancers (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
4. National Comprehensive Cancer Network®. Squamous Cell Skin Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf

5. National Comprehensive Cancer Network®. Merkel Cell Carcinoma (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf
6. National Comprehensive Cancer Network®. Systemic Light Chain Amyloidosis (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/amyloidosis.pdf
7. National Comprehensive Cancer Network®. AIDS-Related Kaposi Sarcoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kaposi.pdf
8. National Comprehensive Cancer Network®. Anal Carcinoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf
9. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25:iii10–20.
10. National Comprehensive Cancer Network®. Basal Cell Skin Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf
11. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv51–67.
12. National Comprehensive Cancer Network®. Dermatofibrosarcoma Protuberans (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf
13. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv19–29.
14. National Comprehensive Cancer Network®. Hodgkin Lymphoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf
15. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv52–61.
16. National Comprehensive Cancer Network®. Multiple Myeloma (Version 4.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
17. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v31–9.
18. National Comprehensive Cancer Network®. Malignant Pleural Mesothelioma (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf
19. Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv238–55.
20. National Comprehensive Cancer Network®. Hepatobiliary Cancers (Version 5.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf

21. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll H-J, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi125–32.
22. National Comprehensive Cancer Network®. Testicular Cancer (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
23. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 May;30(5):706–20.
24. National Comprehensive Cancer Network®. Kidney Cancer (Version 2.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
25. National Comprehensive Cancer Network®. Neuroendocrine and Adrenal Tumors (Version 1.2019) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
26. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23:vii131–8.
27. National Comprehensive Cancer Network®. Penile Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
28. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, Moonen L, Horwich A, Kataja V. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi115–24.
29. National Comprehensive Cancer Network®. Gestational Trophoblastic Neoplasia (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf
30. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, Golfier F, Massuger L, Sessa C. Gestational trophoblastic disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi39–50.
31. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v108–15.
32. National Comprehensive Cancer Network®. T-Cell Lymphomas (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf
33. National Comprehensive Cancer Network®. B-Cell Lymphomas (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
34. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27:v83–90.
35. National Comprehensive Cancer Network®. Pediatric Aggressive Mature B-Cell Lymphomas (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped_b-cell.pdf
36. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):17–29.

37. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv62–71.
38. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v116–25.
39. Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, Illerhaus G, Illidge T, Zucca E, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27:v91–102.
40. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv30–40.
41. National Comprehensive Cancer Network®. Primary Cutaneous Lymphomas (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf
42. National Comprehensive Cancer Network®. Thymomas and Thymic Carcinomas (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thymic.pdf
43. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v40–55.
44. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23:vii120–3.
45. National Comprehensive Cancer Network®. Uveal Melanoma (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uveal.pdf
46. National Comprehensive Cancer Network®. Small Cell Lung Cancer (Version 3.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
47. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi99–105.

Lisa 4. Paikmed, kus paneeltestide kasutegur on vähene

ESMO ja NCCNi ravijuhendite läbitöötamisel selgus, et paljude kasvaja ravis **kasutatakse sihtmärkravimeid** ning nende kasutamise eeldus on testimine geneetilise muutuse suhtes. Esimeses rühmas on paikmed, mille puhul on väga ebatõenäoline, et geenimuutuste testimiseks õigustaks ennast paneeltesti tegemine, sest **muutusi, mille suhtes patsienti uurida tuleks, on vähe**. Seetõttu oleks paneeltesti kasutamine sihtmärkravi määramise seisukohast väikese kasuteguriga. Teise rühma moodustavad paikmed, mille kohta on ravijuhendites soovitusi kasutada paneeltesti, kuid **selle peamine eesmärk ei ole juhtida sihtmärkravi** kasutamist või on sihtmärkravi roll antud kasvaja ravis ebaoluline. Iga paikme juures on esile tõstetud ravijuhendis mainitud muutused, mille suhtes uurimine mõjutaks ravi.

Esimene rühm (vähe muutuseid, mille suhtes patsienti tuleks uurida):

- emakakaelavähk (kaugelearenenud haigus):
 - NCCN 2020 [1]: MSI, NTRK; ei anta soovitusi paneeltesti kasutamise kohta
 - ESMO 2017 [2]: ei eelda sihtmärkravimite kasutamiseks muutuste suhtes testimist
- emakakehavähk:
 - ESMO 2013 [3]: ei anta soovitusi sihtmärkravi kasutamise kohta
 - NCCN 2020 [4]: NTRK, MSI; paneeltest on üks võimalik meetod endomeetriumivähi diagnostikas, et eristada haiguse vormi, millest sõltub prognoos, kuid sihtmärkravimite kasutamist see ei mõjuta
- karvrakkleukeemia:
 - NCCN 2019 [5]: BRAF⁷
 - ESMO 2015 [6]: ei anta soovitusi sihtmärkravi kasutamise kohta
- luust lähtuvad sarkoomid:
 - NCCN 2019 [7]: MSI, EGFR; kasutatakse ka muid sihtmärkravimeid, kuid nende kasutamine ei eelda muutuste suhtes testimist; ei anta soovitusi paneeltesti kasutamise kohta
 - ESMO 2018 [8]: ei eelda sihtmärkravimite kasutamiseks muutuste suhtes testimist; paneeltesti mainitakse Ewingi sarkoomi diagnostikas, kus soo-

⁷ Eestis on küll olemas BRAF mutatsioonide määramise võimekus üksiktestina koeproovist, aga instrument ei võimalda seda määrata üksiktestina verest eraldatud DNA-st. See tähendab, et karvrakkleukeemiat ei saa Eestis kinnitada üksiktestiga. Mutatsioone saab määrata vaid NGS-paneelil.

vitatakse alati teha molekulaardiagnostilised uuringud ning ühe võimaliku meetodina on kirjas ka paneeltest.

- maovähk:
 - ESMO 2016 [9]: HER2 (määramiseks kasutada IHKd või ISHd); ei anta soovitusi paneeltesti kasutamise kohta
 - NCCN 2020 [10]: HER2 (määramiseks eelistada IHKd või ISHd, aga võib kasutada ka paneeltesti), MSI (määramiseks kasutada PCRi)
- pea ja kaela kasvaja:
 - ESMO 2010 lamerakulise kartsinoomi ravijuhend [11] ja ESMO 2012 ninaneelu kasvaja ravijuhend [12]: ei anta soovitusi sihtmärkravi kohta
 - NCCN 2020 [13]: KIT (metastaatiline suu limaskestast melanoom); HER2 ja NTRK (süljenäärme kasvaja); ei anta soovitusi paneeltesti kasutamise kohta
- põievähk: FGFR2, FGFR3 (ESMO 2019. aasta täiendused [14, 15], NCCN 2020 [16])
- rinnavähk: BRCA1, BRCA2, HER2, PIK3CA, NTRK (ESMO 2018 [17] ja 2019 [18], NCCN 2020 [19]), paneeltesti tegemist ei soovitata [17]
- seedetrakti kasvaja:
 - peensoole adenokartsinoom (NCCN 2020 [20]): MSI (perekondliku anamneesi olemasolul, määramiseks võib kasutada paneeltesti), NTRK (kaugelearenenud, metastaatiline kasvaja)
 - gastroenteropankreaatiline neuroendokriinkasvaja (ESMO 2020 [21]): ei anta soovitusi sihtmärkravi kohta
 - pärilikud kasvaja (ESMO 2019 [22]): MSI (IHKga), erinevad mutatsioonid sõltuvalt kahtlustatavast haigusest, paneeltesti soovitatakse kolorektaalse adenomatoosse polüpoosi korral ja kui on perekondliku anamneesi alusel kahtlus pärilikule pankreasevähile
 - *Tegemist on väga väikese sihtrühmaga, mille ravis kasutatakse sihtmärkravi vaid teatud juhtudel.*
- söögitoruvähk:
 - NCCN 2020 [23]: HER2 (eelistada IHK või ISH meetodit), MSI (kasutades PCRi)
 - ESMO 2016 [24]: HER2
- süsteemne mastotsütoos: NCCN 2020 [25] KIT (diagnostiline väärtus, imatiniibi kasutamise eelduseks KIT D816V mutatsiooni puudumine)
- tupe lamerakuline kartsinoom: NCCN 2020 [26] NTRK, MSI

- Waldenströmi makroglobulineemia ehk lümfolasmotsütaarne lümfoom:
 - ESMO 2018 [27]: ei eelda sihtmärkravimite kasutamiseks muutuste suhtes testimist
 - NCCN 2020 [28]: MYD88 (kasutades PCRi), CXCR4

Teine rühm (paneeltesti peamine eesmärk ei ole juhtida ravivalikuid või on see ebaoluline):

- kilpnäärmevähk:
 - ESMO 2019 [29]: soovitatakse paneeltesti BRAF mutatsioonide uurimiseks
 - NCCN 2019 [30]: BRAF, NTRK, ALK (üksikud tõendid ALK inhibiitorite efektist papillaarse kasvaja korral); ravijuhendis mainitakse paneeltesti; sihtmärkravi on viimase rea valik ning selle osakaal ravis on väike
- pankrease kasvaja:
 - ESMO 2015 [31]: ei anta soovitusi paneeltesti ega sihtmärkravi kasutamise kohta
 - NCCN 2019 [32]: ravijuhendis soovitatakse patsiente uurida väga mitmete geenimuutuste suhtes, kuid selle eesmärk on ebatavaliste mutatsioonide leidmine. Geenimuutuste uurimiseks sobivad IHK, PCR-põhised testid ja paneeltest.
- pehmekeelised sarkoomid:
 - ESMO 2018 [33]: ravijuhendis soovitatakse üksikuid sihtmärkravimeid, kuid nende kasutamine ei eelda muutuste suhtes testimist
 - NCCN 2020 [34]: paneeltesti võib kasutada diagnostikas kasvaja alatüübi välja selgitamiseks, kuid selle sihtrühm on väike.
- seedetrakti stromaalne kasvaja: ESMO on eraldi ravijuhend seedetrakti stromaalse kasvaja (ingl gastrointestinal stromal tumours, GIST) jaoks 2018. aastast [35] ning NCCN kajastab neid 2020. aasta vistseraalsete sarkoomide ravijuhendis [34]. Mõlemad ravijuhendid soovitavad uurida KIT, PDGFRA ja BRAF mutatsioone, kasutades Sangeri sekveneerimist või paneeltesti [34, 35].

Lisa 4 kasutatud kirjandus

1. National Comprehensive Cancer Network®. Cervical Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017 Jul;28:iv72–83.

3. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24:vi33–8.
4. National Comprehensive Cancer Network®. Uterine Neoplasms (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
5. National Comprehensive Cancer Network®. Hairy Cell Leukemia (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf
6. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C. Hairy cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v100–7.
7. National Comprehensive Cancer Network®. Bone Cancer (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf
8. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv79–95.
9. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27:v38–49.
10. National Comprehensive Cancer Network®. Gastric Cancer (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
11. Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21:v184–6.
12. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23:vii83–5.
13. National Comprehensive Cancer Network®. Head and Neck Cancers (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
14. Bladder Cancer Treatment Recommendations [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations3>
15. Bladder Cancer Treatment Recommendations [Internet]. [cited 2020 May 6]. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2>
16. National Comprehensive Cancer Network®. Bladder Cancer (Version 5.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
17. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018 Aug;29(8):1634–57.

18. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug;30(8):1194–220.
19. National Comprehensive Cancer Network®. Breast Cancer (Version 4.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
20. National Comprehensive Cancer Network®. Small Bowel Adenocarcinoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf
21. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning E, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Apr;S0923753420363948.
22. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Oct;30(10):1558–71.
23. National Comprehensive Cancer Network®. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
24. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27:v50–7.
25. National Comprehensive Cancer Network®. Systemic Mastocytosis (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf
26. National Comprehensive Cancer Network®. Vulvar Cancer (Squamous Cell Carcinoma) (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf
27. Kastiris E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv41–50.
28. National Comprehensive Cancer Network®. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf
29. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec;30(12):1856–83.
30. National Comprehensive Cancer Network®. Thyroid Carcinoma (Version 2.2019) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
31. Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26:v56–68.
32. National Comprehensive Cancer Network®. Pancreatic Adenocarcinoma (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

33. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv51–67.
34. National Comprehensive Cancer Network®. Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
35. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct;29:iv68–78.

Lisa 5. Geenitestid teiste vereloomehaiguste korral

Pärilikkuseaine muutused on olulised ka harvaesinevate müeloproliferatiivsete haiguste diagnostikas. Näiteks on mastotsütoosi väike diagnoosikriteerium KIT mutatsioon koodonis 816 [1] (selle puudumisel on näidustatud sihtmärkravi imatiinibiga). Eosinofiiliaga kulgevate müeloproliferatiivsete haiguste diagnoosimiseks tuleb määrata PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 geenidega seotud rekombinatsioonide esinemist või tuvastada PCM1-JAK2 geenifusioon. Juveniilset müelomonotsütaarset leukeemiat saab diagnoosida, kui esineb üks järgnevatest: somaatiline PTPN11, KRASi või NRASi mutatsioon, iduliini NF1 mutatsioon või iduliini CDLi mutatsioon.

Küpsest B-rakust lähtunud kasvajatest on geenimutatsioonide määramisel tähtis osa karvrakkleukeemia korral. Kõigil haigetel esineb kasvajarakkudes BRAF V600E mutatsioon. Diagnoosimiseks ei pea seda määrama, kuid see võimaldab kinnitada karvrakkleukeemia esinemist diferentsiaaldiagnostilise küsimuse korral. BRAF V600E mutatsiooni korral saab esmavaliku ravi ebaõnnestumisel kasutada BRAFi inhibiitorit [2].

Lümfoplasmotsütaarse lümfoomi puhul esineb > 90% haigetest MYD88 mutatsioon, kuid see pole haigusele spetsiifiline muutus. NCCNi 2020. aasta ravijuhises soovitatakse määrata MYD88 ja CXCR4 mutatsioone [3], mis ennustavad ravivastust ibrutiniibile [4].

Lisa 5 kasutatud kirjandus

1. National Comprehensive Cancer Network®. Systemic Mastocytosis (Version 1.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mastocytosis.pdf
2. National Comprehensive Cancer Network®. Hairy Cell Leukemia (Version 1.2020) [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hairy_cell.pdf
3. National Comprehensive Cancer Network®. Waldenström Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma (Version 2.2020) [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 7]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf
4. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430–40.

The use of next-generation sequencing panel tests to guide targeted therapies in metastatic solid tumour patients

Summary

Objective: The aim of this health technology assessment was to analyse the costs and benefits of using next-generation sequencing (NGS) panel tests to guide targeted therapies for metastatic solid tumours, and the budget impact of the interventions from the perspective of Estonian Health Insurance Fund.

Methods: A systematic review of Summary of Product Characteristics (SPC) of targeted therapies with marketing authorisation in Estonia as of 2020 was conducted to describe requirements regarding genetic testing prior to starting treatment. In parallel, a systematic review of European Society for Medical Oncology (ESMO) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) treatment guidelines was conducted to describe current recommendations regarding the use of NGS panel tests and targeted therapies in metastatic solid tumour patients. Based on guideline recommendations and the current Estonian practices, it was decided to include non-small cell lung cancer (NSCLC) and colorectal cancer (CR) in the budget impact analysis. A simple closed-cohort budget impact model was constructed in Microsoft Excel. The size of the target group was estimated based on cancer incidence data from 2014–2017. The current Estonian practices (including testing numbers, methods used and costs) were described based on data from the three largest cancer treatment centres in Estonia (North Estonia Medical Centre, Tartu University Hospital, East Tallinn Central Hospital).

Results: The annual potential number of patients in Estonia that might benefit from testing with NGS panel tests is 1500 patients, including 135 metastatic NSCLC and 245 metastatic CR patients. Current practices of sequential single testing cost 422 euros to profile one NSCLC patient (EGFR and ALK) and 487 euros to profile one CR patient (KRAS, NRAS, BRAF and MSI). Replacing single tests with FoundationOne CDx panel testing would add costs by 600 000 – 965 000 euros and by 258 000 – 366 000 euros if Illumina TruSight Oncology 500 would be used.

Conclusions: In comparison with single-gene testing for metastatic NSCLC and CR patients, the testing expenses with NGS panel tests would be 4–6 times larger with FoundationOne CDx and 2–3 times larger with Illumina TruSight Oncology 500.

Citation: Pruks L-L, Paabo T, Jaal J, Planken A, Kahre T, Kiivet R. *Geenitestid kasvaja ravivalikutes*. TTH50. Tartu Ülikool: peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020.

