A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
daganatos betegek onkológiai ellátásához szükséges molekuláris patológiai vizsgálatok eljárásrendjének meghatározásáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002185
Érvényesség időtartama:	megjelenést követő 3 évig érvényes

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Patológia Tagozat**
   Prof. Dr. Kiss András, patológus, citopatológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, elnök, társszerző
   Fejlesztő munkacsoport tagjai:
   Dr. Barbai Tamás, molekuláris biológus, molekuláris biológiai diagnoszta, társszerző
   Prof. Dr. Báthory-Fülöp László, patológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos, társszerző
   Prof. Dr. Bödör Csaba, molekuláris biológus, klinikai biokémikus, klinikai laboratóriumi genetikus, molekuláris biológiai diagnoszta, társszerző
   Dr. habil Pankotai Tibor, molekuláris biológus, biokémikus, genetikus, társszerző
   Dr. Kajtár Béla, patológus, patológia, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos, társszerző
   Dr. Fillinger János András, patológus, citopatológus, társszerző
   Dr. Szőke János, patológus, társszerző
   Prof. Dr. Tornóczki Tamás, patológus, társszerző
   Prof. Dr. Méhes Gábor, patológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvosa, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. **Klinikai Genetika Tagozat**
   Prof. Dr. Molnár Mária Judit, klinikai genetikus, neurológus, pszichiáter, klinikai farmakológus, elnök, véleményező
2. **Onkológia és Sugárterápia Tagozat**
   Prof. Dr. Polgár Csaba, klinikai onkológus, sugárterapeuta, elnök, véleményező
3. **Transzfuziológia és Hematológia Tagozat**
   Prof. Dr. Vályi-Nagy István, hematológus, klinikai onkológus, elnök, véleményező
4. **Orvosi Laboratórium Tagozat**
   Prof. Dr. Miseta Attila, laboratóriumi diagnosztika szakorvos, biokémikus, elnök, véleményező
5. **Háziorvostan Tagozat**
   Dr. Szabó János, háziorvostan, foglalkozás-orvostan (üzemorvostan) szakorvosa, elnök

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült."
„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltan egyetértenek."

Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői
Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra
Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra
Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:
Nem kerültek bevonásra
Független szakértő(k):
Dr. Andrikovics Hajnalka, laboratóriumi diagnosztika szakorvos, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos, klinikai laboratóriumi genetika szakorvos
Dr. Tóth Erika, patológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos
Dr. Sükösd Farkas, patológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos
Prof. Dr. Tímár József, patológus, molekuláris genetikai diagnosztika szakorvos

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	A molekuláris patológiai vizsgálatok alapvető célja daganatos betegség által érintett betegekből származó vizsgálati mintákban olyan genetikai eltérések kimutatása, amelyek a beteg további ellátásához diagnosztikus, prediktív, vagy prognosztikus információt szolgáltatnak
Ellátási folyamat szakasza(i):	vizsgálatkérés, vizsgálatkérés szakmai ellenőrzése, minta beszerzése, minta alkalmasságának vizsgálata, DNS/RNS izolálás, molekuláris patológiai vizsgálat, leletkészítés
Érintett ellátottak köre:	tumoros betegség által érintettek, akik a molekuláris patológiai vizsgálat eredményének függvényében részesülnek kezelésben
Érintett ellátók köre	
Szakterület:	0102 haematológia 0200 sebészet 0202 tüdő- és mellkassebészet 0400 szülészet-nőgyógyászat 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat 0600 fül-orr-gégegyógyászat 0800 bőr- és nemibeteg-ellátás 1100 urológia 1200 klinikai onkológia 1201 sugárterápia 1900 tüdőgyógyászat 5000 orvosi laboratóriumi diagnosztika 5006 molekuláris genetikai laboratóriumi diagnosztika 5401 szövettan, kórszövettan 5404 immunhisztológia 6700 klinikai genetika
Ellátási forma:	D1 diagnosztika-diagnosztika
Progresszivitási szint:	II-III-as szintű
Egyéb specifikáció:	nincs

IV. MEGHATÁROZÁSOK

1. **Fogalmak**

Preanalitikai tényezők: A vizsgálati mintát ért azon hatások összessége, melyek a minta feldolgozása során valósultak meg a végső laboratóriumi vizsgálat előtt. Magában foglalja a mintavételt, minta előkészítést és konzerválási lépéseket, a makromolekula izolációt és minden egyéb releváns feldolgozási lépést [1, 2].

Diagnosztikus biomarker: A molekuláris patológia vonatkozásában a diagnosztikus biomarker olyan genetikai variáns vagy fehérje expresszió, melynek kimutatása megfelelő laboratóriumi módszerrel a precíz onkológiai diagnózist teszi lehetővé (pl. *H3-3A p.K28M* mutáció kimutatása gliomában) [3].

Prediktív biomarker: A molekuláris patológia vonatkozásában a prediktív biomarker olyan genetikai variáns vagy fehérje expresszió, melynek kimutatása hasznos információt hordoz egy onkológiai kezelés kapcsán várható terápiás válaszról (pl. PD-L1 expresszió immunellenőrzőpont-gátló kezelés kapcsán).

Prognosztikus biomarker: A molekuláris patológia vonatkozásában a prognosztikus biomarker olyan genetikai variáns vagy fehérje expresszió, ami segít előrejelezni egy onkológiai betegség várható kórlefolyását (pl. *ASXL1* funkcióvesztő mutáció myeloproliferatív neopláziában).

Tumorsejt arány: Mérőszám, amely megmutatja, hogy a vizsgálati minta hány százalékát teszik ki a daganatos sejtek a mintában fellelhető összes sejthez viszonyítva.

Hagyományos molekuláris vizsgálatok: Egy adott gén vagy allél variáció jelenlétét vagy állapotát vizsgálják (pl. PCR, Sanger szekvenálás, piroszekvenálás, mutációs szűrőmódszerek, MLPA, FISH stb.). Elsősorban egy konkrét genetikai rendellenességet, kópiaszám változást (deléció vagy amplifikáció) vagy pontmutációt, illetve strukturális elváltozást céloznak meg.

Immunhisztokémiai prediktív vizsgálatok: Immunhisztokémiai módszerrel fehérjék kimutatását lehetővé tevő laboratóriumi eljárás, ami alkalmas szövet- és citológiai mintákon bizonyos onkológiai kezelések, különösen célzott terápiák prediktív biomarkereinek azonosítására (pl. PD-L1 expresszió, HER2 (ERBB2) túlexpresszió, ALK fúzió stb.).

Újgenerációs szekvenálás alapú, néhány génes panel vizsgálatok: Olyan célzott genetikai tesztek, amelyek egy daganat típusra jellemző mutációk kimutatását teszik lehetővé, és 1–10 kulcsfontosságú génre fókuszálnak.

Újgenerációs szekvenálás alapú, kis paneles vizsgálatok: Olyan célzott genetikai tesztek, amelyek egy daganat típusra jellemző mutációk kimutatását teszik lehetővé, és kevesebb, mint 300 génre fókuszálnak.

Újgenerációs szekvenálás alapú, nagy paneles vizsgálatok: Olyan célzott genetikai tesztek, amelyek egy daganat típusra jellemző mutációk kimutatását teszik lehetővé, és legalább 300 génre fókuszálnak.

Teljes exom és teljes genom szekvenálás: A genom fehérjét kódoló szakaszainak (exom) vagy a teljes genom újgenerációs szekvenálás alapú vizsgálata.

2. Rövidítések

CNV: Copy Number Variation (Gén kópiaszám variabilitás)
FISH: Fluorescence In Situ Hybridization (Fluoreszcens in situ hibridizáció)
NGS: Next-Generation Sequencing (Újgenerációs szekvenálás)
PCR: Polymerase Chain Reaction (Polimeráz láncreakció)
SNP: Single Nucleotide Polymorphism (Egy nukleotid polimorfizmus)
VUS: Variant of Uncertain Significance (ismeretlen klinikai jelentőségű variáns)

3. Bizonyítékok szintje

A bizonyítékok szintje Balshem és munkatársai által kiadott *„GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence”* alapján került meghatározásra [4]:

Erősen megbízható	Jó minőségű, kontrollált, randomizált tanulmány alapján nyert bizonyítékok állnak rendelkezésre. Nem várható, hogy új kutatási eredmények megváltoztatják.
Megbízható	Közepes minőségű, kisebb, kontrollált, nem randomizált tanulmányok alapján nyert adatok állnak rendelkezésre. További kutatástól várható, hogy a bizonyítékok megbízhatósága, illetve a következtetés változhat.
Nem megbízható	Csekély mennyiségű és minőségű megfigyelés (pl. esetismertetések) támasztják alá a következtetést. A további kutatási eredmények nagy valószínűséggel változtatják alá az összefüggés megítélését.
Nem elégséges	Nem áll rendelkezésre megfelelő mennyiségű és minőségű adat megfelelő következtetés levonására.

A molekuláris patológiai vizsgálatokkal kapcsolatos **bizonyítékok legfontosabb forrásai** az alábbiak:

1. **Klinikai irányelvek** az orvosi társaságok és egészségügyi intézmények által kiadott klinikai irányelvek, amelyek részletezik a molekuláris patológiai vizsgálatok alkalmazását az adott betegségek diagnosztikájában

és kezelésében. [a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) American Society of Clinical Oncology (ASCO), és a College of American Pathologists (CAP)].

2. **Randomizált kontrollált vizsgálatok** a legmagasabb evidencia szinttel rendelkeznek, mivel ezekben a résztvevőket véletlenszerűen osztják be vizsgálati és kontroll csoportokba.
3. **Rendszeres áttekintések és metaanalízisek** iránymutatásként használhatóak a molekuláris patológiai vizsgálatok összegzésében. Ezek a tanulmányok általában több kutatási eredményre épülnek, így magasabb evidencia szinttel rendelkezhetnek.
4. **Tumorregiszterek és populációalapú tanulmányok** a valós betegek közötti eredményeket elemzik, és információval szolgálnak a molekuláris patológiával kapcsolatos alkalmazások hatékonyságáról és klinikai hasznosságáról.
5. **Szakmai cikkek és szakértői vélemények** olyan területeken alkalmazhatóak, ahol még nincsenek teljes körű vizsgálatok.

4. Az ajánlások rangsorolása [5]

I: Az eredmények legalább egy randomizált, kontrollált tanulmányból származnak.

II-1: Az eredmények/következtetések jól tervezett kontrollált, de nem randomizált tanulmányból származnak.

II-2: Az eredmények jó minőségű kohort (prospektív vagy retrospektív) és eset-kontroll vizsgálatokból származnak, inkább több centrum vagy kutató csoport vizsgálataiból.

II-3: Az eredmények összehasonlító vizsgálatokból származnak idő és/vagy hely, intervencióval vagy anélkül. Lényeges áttörő eredmények önmagukban is ebbe a csoportba tartozhatnak (pl. Penicillin felfedezése).

III: Az eredmények szakmai véleményen, szakmai kollégium, vagy kutatócsoport, vagy a szakterület vezető egyéniségének a személyes véleményén alapulnak.

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indokolása

A molekuláris patológiai vizsgálatok alapvető célja rosszindulatú daganatos betegség által érintett személyekből származó, a tumorsejteket reprezentáló vizsgálati mintákban olyan genetikai eltérések kimutatása, amik a beteg további ellátásához diagnosztikus, prediktív, vagy prognosztikus információt szolgáltathatnak. Ilyen vizsgálatok nélkül elképzelhetetlen a hatékony onkológiai diagnosztika és terápia.

A molekuláris patológiai vizsgálatok elsődleges célja a szerzett genetikai eltérések kimutatása, így elsősorban, de nem kizárólag, a tumoros betegségek kapcsán van kiemelt szerepük, de a vizsgálatok során öröklött genetikai eltérésekre is fény derülhet.

Az onkológiai diagnosztikában folyamatosan bővül a vizsgálandó genetikai eltérések száma, valamint a módszertani lehetőségek palettája. A molekuláris patológiai leletekkel szemben támasztott szakmai és formai követelmények némiképp eltérnek a kórszövettani és citológiai leletek esetében jellemzőktől. Számos egészségügyi ellátó egységből érkezhet molekuláris patológiai kérés, az ezzel foglalkozó kisszámú laboratóriumba, így fontos meghatározni a molekuláris patológiai vizsgálatok szakmailag indokolt és hatékony eljárásrendjét.

Molekuláris patológiai vizsgálatot csupán néhány laboratórium végez országosan az állami finanszírozású ellátás kapcsán.

2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai irányelv felhasználása ajánlott a molekuláris patológiai vizsgálatot kérő, valamint az azokat végző egészségügyi dolgozók számára. Alapját képezheti az egészségügyi ellátó egységekben helyileg kialakításra kerülő eljárásrendeknek. Az egészségügyi szakmai irányelv útmutató lehet minden klinikai szakterületen dolgozónak, valamint az egészségügyi ellátásban részesülőknek a molekuláris patológiai vizsgálatok kapcsán zajló munkafolyamatok vonatkozásában beleértve a szakorvosokat (onkológus, hematológus, egyéb, tumoros betegek kezelésével foglalkozó szakorvosok, patológusok, laboratóriumi diagnosztikus szakorvosok stb.) és szakdolgozókat is.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv ebben a témakörben még nem jelent meg.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Szerző(k):	Li MM, Datto M, Duncavage EJ et al.
Cím:	Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology,
Tudományos szervezet:	American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists
Megjelenés adatai:	J Mol Diagn. 2017 Jan;19(1):4-23.
Elérhetőség:	doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002 [6]
Szerző(k):	Chakravarty D, Johnson A, Sklar J et al.
Cím:	Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion
Tudományos szervezet:	American Society of Clinical Oncology
Megjelenés adatai:	J Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1231-1258.
Elérhetőség:	doi: 10.1200/JCO.21.02767. [3]
Szerző(k):	Mosele F, Remon J, Mateo J et al.
Cím:	Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO
Tudományos szervezet:	Precision Medicine Working Group
Megjelenés adatai:	Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
Elérhetőség:	doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. [7]

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:
Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

Molekuláris patológiai vizsgálat indikációja, vizsgálatkérés

Ajánlás1

Molekuláris patológiai vizsgálatot patológus, laboratóriumi diagnosztikus szakorvos vagy a beteget kezelő szakorvos indikálhat. (III)

Molekuláris patológiai vizsgálatot indikálhat a beteg szövettani vagy citológiai mintáját vizsgáló patológus, vagy laboratóriumi diagnosztikus szakorvos/klinikai biokémikus, amennyiben a diagnózis felállításához azt a betegség-specifikus, nemzetközi, vagy hazai szakmai irányelvek indokolják.

A megfelelő kezelés megtervezéséhez szükséges prognosztikus, diagnosztikus, vagy prediktív információt szolgáltató molekuláris patológiai vizsgálatot a beteg ellátásáért felelős szakorvos kérhet [8].

Nagypaneles (>300 génes) NGS vizsgálat indikációjához Országos Molekuláris Oncoteam támogatása szükséges; ennek beszerzése a molekuláris patológiai vizsgálatot kérő szakorvos feladata.

Amennyiben öröklött mutáció kimutatásának szükségessége merül fel, a vizsgálatot klinikai genetikai tanácsadás kell, hogy megelőzze, majd a vizsgálat eredményének függvényében klinikai genetikai tanácsadás kövesse. Ennek megszervezése a kezelőorvos feladata.

Ajánlás2

A molekuláris patológiai vizsgálat csak az alább meghatározott adatok ismeretében végezhető el. (III)

A különböző genetikai eltérések csak a klinikai kontextus ismeretében interpretálhatóak megfelelően. A vizsgálatot kérő szakorvos felelőssége megosztani a szükséges adatokat a vizsgálatot elvégző molekuláris patológiai laboratóriummal.

A vizsgálatkérő lapon az alábbi adatoknak kell szerepelniük:

- Betegazonosító általános adatok: név, születési dátum, TAJ-szám, anyja neve.
- A vizsgálati minta és/vagy a beteg bármely korábbi mintája kapcsán korábban felállított diagnózis meghatározása BNO-kóddal és szöveggel.
- A minta korábbi vizsgálatának ideje, a vizsgálatot elvégző intézmény neve és címe.
- A molekuláris patológiai vizsgálat célja, ami jelentheti a vizsgálandó genetikai eltérések felsorolását vagy a klinikai kontextus precíz meghatározását (pl. újonnan diagnosztizált nem kis-sejtes tüdőcarcinoma molekuláris vizsgálata potenciális terápiás célpont meghatározása céljából; BRAF mutáció vizsgálata újonnan felismert melanoma kapcsán stb.).
- A vizsgálati minta vételezése előtti, a vizsgálat szempontjából releváns klinikai adatok (pl. dohányzás), illetve korábbi, releváns kezelések felsorolása, így például kemoterápia, radioterápia megemlítése vagy korábbi célzott terápia feltüntetése.

Abban az esetben, ha a minta korábbi vizsgálata nem a molekuláris patológiai laboratóriumhoz tartozó patológiai, vagy egyéb diagnosztikai intézetben/osztályon történt, kívánatos a korábbi patológiai, vagy egyéb diagnosztikus leletet a molekuláris patológiai vizsgálatkérő laphoz csatolni.

Ajánlás3

A minta gyors eljuttatása a molekuláris patológiai vizsgálatot végző laboratóriumba szükséges feltétele a megfelelő leletátfutási időnek. (III)

Abban az esetben, ha a vizsgálati minta nem a molekuláris patológiai laboratóriumhoz tartozó patológiai, vagy egyéb diagnosztikai intézet/osztály archívumában van, akkor a vizsgálatot kérő szakorvos felelőssége, hogy kezdeményezze a minta eljuttatását a molekuláris patológiai laboratóriumba.

Minden olyan egészségügyi ellátó egységben, ahol gyakori a molekuláris patológiai vizsgálat kérés, kívánatos eljárásrendet készíteni a minták kikérésére és gyors szállítására. Az érintett diagnosztikus egységek közötti hatékony kommunikációs csatorna kiépítése jelentősen gyorsítja a minták beszállítását.

A vizsgálati mintákat lehetőség szerint futárszolgálattal, a lehető legkevesebb késlekedés mellett kell eljuttatni a vizsgálatot végző laboratóriumba, lehetőleg 5 munkanapon belül.

Molekuláris patológiai vizsgálat kiválasztása, a minta vizsgálata

Ajánlás4

Az elvégzendő vizsgálat típusát a rendelkezésre álló adatok alapján a molekuláris patológiai vizsgálatot végző laboratóriumnak kell meghatároznia. (III)

A molekuláris patológiai vizsgálatkérő lapon szereplő adatok, valamint a minta alapján a vizsgálatot végző laboratórium határozza meg, hogy milyen konkrét vizsgálatra kerül sor. Egy adott klinikai kérdés megválaszolására többféle vizsgálati módszer is alkalmas lehet. A laboratóriumban bármilyen validált, megfelelően ellenőrzött módszer használható, ami alkalmas az adott klinikai kérdésre releváns választ adni. A vizsgálatok folyamatos minőségbiztosítását a molekuláris patológiai laboratórium felelőssége elvégezni [8].

Ajánlás5

A molekuláris patológiai vizsgálat visszautasítható, amennyiben szakmailag nem releváns, vagy a minta nem alkalmas a vizsgálatra. (III)

A szakmai irányelveknek nem megfelelő, szakmailag nem releváns, vagy az adott mintán nem kivitelezhető molekuláris patológiai vizsgálat kéréseket a molekuláris patológiai laboratórium visszautasíthat.

Ajánlás6

A molekuláris patológiai vizsgálat előtt, a megfelelő módszer kiválasztásakor meg kell határozni a minta alkalmasságát. (III)

A vizsgálati minta beérkezésekor a laboratóriumban megfelelő képesítéssel rendelkező vizsgálónak értékelnie kell a minta alkalmasságát. Ennek során az alábbi szempontokra kell kitérni:

- Diagnózis megfelelősége. Az eredeti diagnosztikus lelet készítésében jártas szakorvosnak (szolid tumor esetében patológus, egyéb esetben patológus, laboratóriumi diagnosztikus szakorvos vagy klinikai biokémikus) kell ellenőriznie a rendelkezésre álló adatok alapján, hogy a vizsgálatkérő lapon feltüntetett diagnózis valós-e.

A molekuláris patológiai laboratóriumnak nem feladata a korábbi diagnosztikus beavatkozások megismétlése, de amennyiben kétség merül fel a diagnózist illetően, további adatokat kérhet be, vagy vizsgálatokat végezhet.

- Preanalitikai adatok begyűjtése. A rendelkezésre álló adatok alapján meg kell ítélni, hogy a preanalitikai tényezők megfelelnek-e a tervezett vizsgálatnak. A minta fixálásának körülményei (formalin típusa, formalin fixálási idő, a paraffin hőmérséklete, FFPE blokkok kora, hideg ischaemiás idő stb.) alapvetően befolyásolják a molekuláris patológiai vizsgálatok sikerességét. Kívánatos, hogy ezek az adatok fel legyenek tüntetve a rosszindulatú daganatos betegséget azonosító patológiai leleteken.
- Tumorsejt-arány meghatározása, amennyiben releváns. A szövettani és citológiai minták esetében meghatározó jelentősége van a tumorsejtek arányának. Abban az esetben is el kell végezni ennek meghatározását, ha az eredeti diagnosztikus vizsgálat során ez feltüntetésre került, hiszen a vizsgálati minta állapota változhat, FFPE blokk esetében ismételt metszések során a tumorsejtarány jelentősen eltérhet az eredeti metszetben leírttól.
- DNS és/vagy RNS minőségének ellenőrzése. Amennyiben releváns, a molekuláris patológiai vizsgálat elvégzése előtt a mintából kinyert nukleinsavak minőségének és mennyiségének ellenőrzése szükséges. Amennyiben a mennyiség, vagy a fragmentáltság nem éri el a laboratóriumban meghatározott, a vizsgálathoz szükséges értéket, a vizsgálat elvégzésétől el lehet tekinteni.

Abban az esetben, ha a rendelkezésre álló adatok alapján nincs reális esély klinikailag releváns eredmény kinyerésére, a vizsgálat elvégzésétől el lehet tekinteni. A laboratórium a fentiek ellenére dönthet a vizsgálat elvégzése mellett (pl. nincs más elérhető minta, az informatív eredmény kinyerése nem lehetetlen), de ilyenkor az eredmény korlátozott értékére fel kell hívni a figyelmet a leletben.

Molekuláris patológiai lelet készítése és aláírása

Ajánlás7

A molekuláris patológiai leletnek az alább meghatározott tartalmi elemeket kell tartalmaznia. (III)

A molekuláris patológiai vizsgálat során keletkező adatokat klinikailag hasznosítható formában kell rendszerezni és a leletben összefoglalni. A molekuláris patológiai leletnek az alábbi adatokat kell tartalmaznia:

A) Betegazonosító általános adatok
   név, születési dátum, TAJ-szám, anyja neve

B) Vizsgálatkérésre vonatkozó adatok
   vizsgálatot kérő szakorvos és intézményének neve
   vizsgálatkérés dátuma
   vizsgálat klinikai indikációja
   vizsgálati minta kapcsán korábban felállított diagnózis BNO kóddal és szöveggel

C) Mintára vonatkozó adatok
   vizsgált mintában észlelt tumorsejtarány
   vizsgálati minta azonosítója, minta típusa
   vizsgálati minta vételének dátuma, a minta beérkezésének dátuma

D) Alkalmazott módszerre vonatkozó adatok
   alkalmazott kitek meghatározása
   vizsgálat kimutathatósági határa
   az értékelés általános szempontjai, pl. a pozitivitás vagy negativitás kritériumai, az alkalmazott bioinformatikai platform, a használt adatbázisok felsorolása NGS esetében stb.
   a módszer korlátait, illetve az eredmény megbízhatóságára vonatkozó információkat fel kell tüntetni a leletben, pl. nem megfelelő szekvenálási mélység miatt nem értékelhető gének felsorolása NGS-vizsgálat esetén
   referenciaként használt genom meghatározása (amennyiben releváns)

E) A genetikai eltérések annotációja és interpretációja (lásd Ajánlás8) [6, 8]

Ajánlás8

A molekuláris patológiai vizsgálat során azonosított genetikai eltéréseket megfelelő tartalmi elemekkel együtt kell a leleten feltüntetni. (III)

A leletnek tartalmaznia kell a vizsgálat során azonosított genetikai eltérések felsorolását megfelelő annotációval és interpretációval:

A) Genetikai eltérés annotációja

Az érintett gén neve a HUGO nómenklatúra alkalmazásával.

A genetikai eltérés meghatározása HGVS nómenklatúra alkalmazásával, a szekvencia meghatározása során használt transzkriptum azonosításával.

A genetikai eltérés mennyiségi meghatározása, az adott vizsgálati módszer és genetikai eltérés függvényében. Ez jelentheti a variáns allélfrekvencia meghatározását, az eltérést hordozó sejtek arányának feltüntetését (pl. FISH esetében), vagy az adott vizsgálati módszer kapcsán meghatározott mennyiségi mutató alkalmazását (pl. CPS, illetve TPS PD-L1 immunhisztokémia során) [8, 9].

A citogenetikai eltérések meghatározására az ISCN nómenklatúra alkalmazása javasolt.

B) Genetikai eltérés interpretációja

A genetikai eltérés interpretációja, klinikai jelentőségének meghatározása, a meghatározást alátámasztó adatok rövid felsorolásával [6, 8, 10, 11, 12].

A genetikai variánsok klinikai jelentőségének meghatározásakor a nemzetközi ajánlások az irányadók. Öröklött genetikai variánsok esetében használatos az ACMG rendszere, ami alapján egy variáns lehet

patogén, valószínű patogén, ismeretlen klinikai jelentőségű (VUS),
valószínű benignus, benignus [13, 14].

Szerzett genetikai variánsok esetében azonban az ACMG rendszer csupán korlátozottan alkalmas a variánsok interpretációjára. Neoplasztikus betegségek kontextusában az onkogenitást kell meghatározni, melynek kapcsán nincs általánosan elfogadott, nemzetközi irányelv. A leleten fel kell tüntetni, hogy milyen rendszerben kerül sor a variánsok interpretációjára (pl. ClinGen/VICC, Golden Helix stb.). Ennek megfelelően egy variáns lehet

onkogén, valószínű onkogén, ismeretlen klinikai jelentőségű (VUS), valószínű benignus, benignus [15].

Onkológiai szempontból nagy jelentősége van a klinikai befolyásolhatóság mértékének is, melyet az AMP, vagy az ESCAT kategóriái alapján javasolt megadni. A leletben rövid szöveg segítségével össze kell foglalni a variánsról alkotott véleményt és a felhasznált evidenciákat.

Abban az esetben, ha jól ismert klinikai jelentőségű, gyakori genetikai eltérés igazolódik (pl. AMP 1A, ESCAT 1), úgy az interpretáció evidenciáinak részletes kifejtésétől el lehet tekinteni.

Függetlenül attól, hogy a molekuláris patológiai laboratórium melyik interpretációs rendszert használja, a leleten a variánsokat a jelentőség szintjének sorrendjében kell feltüntetni, és egyértelműen el kell különíteni az ismeretlen klinikai jelentőségű variánsokat (VUS, AMP 3, ESCAT X) a többitől [7, 16].

A fenti adatokat kívánatos táblázatos formában szerepeltetni a leleten. A könnyű áttekinthetőség érdekében célszerű egy rövid összegzést is feltüntetni.

A vizsgálatkérés klinikai kontextusának függvényében, negatív eredmény esetében a legfontosabb vizsgált genetikai eltérések hiánya feltüntetendő [7, 12].

Ajánlás9

Amennyiben a molekuláris patológiai vizsgálat során öröklött genetikai variáns alapos gyanúja merül fel, azt külön jelezni kell a leleten. (III)

A szövettani vagy citológiai minták szekvenálása során öröklött, valamennyi testi sejtben jelen lévő variánsok is azonosításra kerülhetnek. Egy tumorsejteket tartalmazó minta vizsgálata esetében nem határozható meg teljes biztonsággal, hogy egy észlelt genetikai eltérés csak a tumorsejtekben, vagy minden sejtben jelen van-e, különösen, ha kópiaszám eltérés is jellemzi a tumorsejteket.

Abban az esetben, ha egy szekvencia variáns 40–60%, vagy 90–100% közötti variáns allélfrekvencia értékkel jelentkezik a mintában, az felveti annak a lehetőségét, hogy a variáns minden vizsgált sejtben benne lehet. Ha ez a jelenség olyan mintában észlelhető, melyben a tumorsejtek nincsenek többségben (<50%), az felveti öröklött mutáció lehetőségét.

A kópiaszám eltérések (nyerés vagy vesztés) jelentősen befolyásolhatják a VAF értékét, ennek lehetőségét mindig figyelembe kell venni a VAF eredmények értékelése során.
30% alatti VAF érték esetében kevéssé valószínű, hogy egy variáns a vizsgálati minta valamennyi sejtjében jelen van. Ha felmerül öröklött mutáció lehetősége, a leletben ezt külön jelezni kell, és a megfelelő klinikai kontextusban klinikai genetikai tanácsadást kell javasolni. A klinikai genetikai tanácsadás, és a további, tumorsejteket lehetőség szerint nem tartalmazó mintán elvégzett genetikai vizsgálattal lehet igazolni öröklött mutáció jelenlétét.
Ha a szövettani vagy citológiai minta többségében tumorsejtek vannak jelen, és nem igazolódik szekvencia variáns a vizsgálat során, az még nem zárja ki teljes biztonsággal annak a lehetőségét, hogy a vizsgált gének vonatkozásában nincs öröklött mutáció jelen.

Ajánlás10

A molekuláris patológiai vizsgálat során észlelt váratlan, kis gyakoriságú, vagy alacsony megbízhatóságú, releváns eredményt más módszerrel validálni kell, amennyiben erre lehetőség van. (III)

A megfelelően validált és minőségbiztosított módszerrel végzett vizsgálat során nyert eredmények diagnosztikus szempontból elfogadhatók, külön validációjuk nem szükséges. Ebből a szempontból az NGS önálló diagnosztikus módszerként elfogadható [17, 18].
Abban az esetben, ha a szekvenálás során mért minőségi mutatók alapján a találat bizonytalan (pl. kevés leolvasás alapján, alacsony szekvenálási mélység mellett jelentkezett, alacsony tumorsejtarány melletti CNV predikció stb.), azt egy független molekuláris módszerrel, vagy új mintából azonos módszerrel érdemes validálni.
Abban az esetben, ha a mintában nem várt, csak kis gyakorisággal előforduló, de klinikai szempontból meghatározó jelentőségű variáns igazolódik, azt egy független módszerrel, vagy új mintából azonos módszerrel érdemes validálni.

Ajánlás11

A molekuláris patológiai lelet készítése során külön fel kell tüntetni, ha szuboptimális vizsgálati paraméterek mellett, kimutatott genetikai eltérések hiányában az eredmény csupán korlátozottan, vagy egyáltalán nem informatív. (III)

Abban az esetben, ha a vizsgált DNS és/vagy RNS minősége, vagy a vizsgálat bármelyik elemének minőségi mutatója nem megfelelő, vagy a tumorsejtarány a kívánatosnál alacsonyabb, és nem igazolódik releváns genetikai eltérés, a vizsgálat nem tekinthető egyértelműen informatívnak. Ilyen esetben a leleten egyértelműen fel kell hívni a figyelmet az eredmény interpretációjának korlátaira.

Ajánlás12

A molekuláris patológiai leletek validációjához megfelelő szakértelemre és tapasztalatra van szükség. (III)

A molekuláris patológiai leletet molekuláris genetikai diagnosztika/molekuláris biológiai diagnosztika/klinikai laboratóriumi genetika szakvizsgával rendelkező szakembernek kell aláírnia.
A molekuláris patológiai leleten orvosi végzettségű szakember aláírása is szükséges. Ez lehet azonos a molekuláris genetikai diagnosztika szakvizsgával rendelkező szakember aláírásával is.
Abban az esetben, ha a tumorsejtarányt meg kellett határozni, a leleten az ezt végző patológus, nem szolid tumor esetében patológus, laboratóriumi diagnosztika szakorvos, vagy klinikai biokémikus aláírása is szükséges.

Ajánlás13

A molekuláris patológiai leleteknek a lehető legrövidebb idő alatt kell elkészülniük a szakmai megfelelőség megtartása mellett. (III)

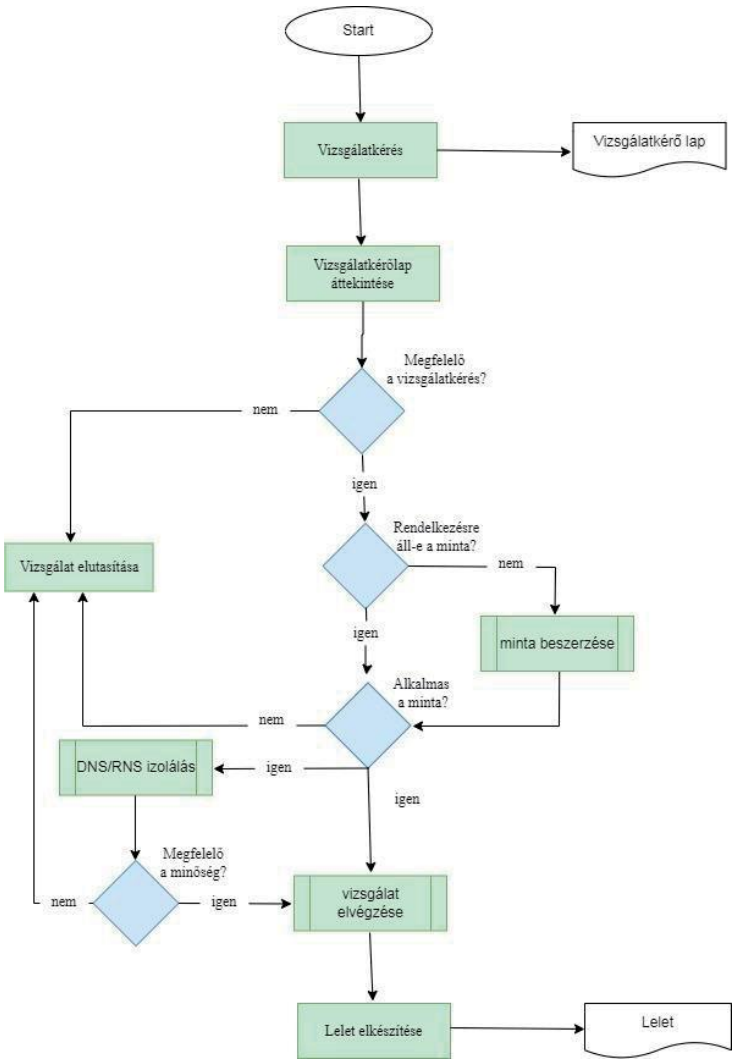
A molekuláris patológiai leletek készítésekor a lehető legrövidebb leletátfutási időre kell törekedni a szakmai precizitás megtartása mellett.
A leletátfutási időt számos tényező befolyásolja:

- laboratóriumi munkarend,
- minta alkalmasságának vizsgálata,
- alkalmazott módszer technológiai ideje,
- variáns interpretáció, leletkészítés ideje,
- lelet validációja, aláírása.

A leletátfutási idő a minta laboratóriumba érkezésétől a lelet kiadásáig tart. A javasolt átfutási idő átlagosan 10 munkanap, nagy NGS panelek esetében 20 munkanap.

Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

1. ábra. Molekuláris patológiai vizsgálat folyamata [saját szerkesztés]



VII. JAVASLAT AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

A molekuláris vizsgálatokat végző laboratórium, (vizsgálóhely) rendelkezzen működőképes minőségbiztosítási rendszerrel. A minimális laboratóriumi követelményeknek feleljen meg, amennyiben ezekkel, (mint leletkiadó jogosultság birtokosa) nem rendelkezik, kooperációban biztosítania kell a lelet komplettálásához szükséges vizsgálati erőforrásokat.

Amennyiben nem a gyártó által validált vizsgáló módszerek kerülnek alkalmazásra, az egyes vizsgálati metodikák validálása szükséges, melyhez belső (futó minőségirányítási rendszer) és külső validációs vizsgálatok elvégzése szükséges (nemzetközi validáció).

A molekuláris patológiai laboratóriumok külső minőségbiztosítására javasolt a különböző vizsgálómódszerekre vonatkozóan évente az Európai Patológus Társaság vagy más nemzetközi szervezet által működtetett nemzetközi körvizsgálatokban való részvétel. Elvárható, hogy ebben a laboratóriumot a működtető felettes szervezet támogassa.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

A minimális és szükséges laboratóriumi háttér tekintetében a 60/2003 ESZCSM rendelet az irányadó. Speciális vizsgálatok végzésére irányuló tevékenység esetén a szakmailag szükséges minőségű és szakmai protokollok szerinti tárgyi feltétel biztosítása indokolt. A diagnosztikus vizsgálatok vizsgálóhelyen történő standardizálása ajánlott.

Az egyes diagnosztikus feladatokhoz szükséges kompetenciák és munkakörök (felelősségi szintek) meghatározása.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

A molekuláris genetika, illetve az onkológia fejlődését kiemelt figyelem övezi a társadalomban. Számos platformon laikus tájékoztatás elérhető ezek vonatkozásában, azonban ezek szakmaisága és precizitása nagyon változó. Az ellátottakhoz számos esetben jut információ a molekuláris genetikai diagnosztikai vizsgálatok szükségessége, lehetőségei, illetve az eredményeinek jelentőségével kapcsolatban, ami adott esetben félrevezető is lehet. A szakterület rohamos fejlődése mellett még az érintett szakértők számára is olykor nehézséget jelent a molekuláris genetikai vizsgálatok eredményének megfelelő és szakszerű értelmezése.

Kívánatos, hogy az intézményi honlapokon szerepeljen a diagnosztikus folyamat sematikus leírása, a vizsgálat kérés menete, a kérőlap, a vizsgálathoz szükséges minta típusa és mennyisége, a mintafogadási idő, a vizsgálóhelyen végzett vizsgálatok rövid leírása, valamint a molekuláris patológiai laboratórium elérhetősége.

A vizsgálatkérő orvosoknak rendszeres konzultációs lehetőséget kell biztosítani, hogy az elkészült molekuláris genetikai vizsgálatok eredménye a lehető legszakszerűbben hasznosuljon. Ennek rendjét a laboratórium és a vizsgálatkérők közötti megállapodáshoz lehet igazítani.

1.4. Egyéb feltételek

Amennyiben a molekuláris patológiai laboratóriumban, vagy intézményében biobank működik, úgy a biobanki szabályozásnak megfelelően a molekuláris patológia laboratóriumban keletkezett minták biobankolás tárgyát képezhetik.

A molekuláris patológiai vizsgálat során felhasznált metszeteket, keneteket digitálisan archiválni kell és a szövettani blokkokra, metszetekre, citológiai kenetekre vonatkozó adatkezelési szabályozásnak megfelelő ideig kötelező tárolni.

A vizsgálati mintákból izolált, a vizsgálat során fel nem használt nukleinsavak hosszú távú (legalább 3 év) tárolása javasolt a lehetőségeknek megfelelően.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája

2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készültek.

2.3. Táblázatok

Nem készültek.

2.4. Algoritmusok

1. ábra. Molekuláris patológiai vizsgálat folyamata [saját szerkesztés]

2.5. Egyéb dokumentum

Szakemberek részére

Magyar Patológusok Társasága Molekuláris Munkacsoport oktatási anyagai szakemberek részére: (https://pathology.hu/hu/munkacsoportok/molekularis-munkacsoport)

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok

Az évente javasolt külső minőségbiztosítási programokban (lásd VII.1.1. pont) elért eredmények fontos külső indikátorok.

Egy adott rosszindulatú daganatos betegségben az ismert, meghatározó genetikai eltérések előfordulási gyakoriságát évente ellenőrizve lehet információt szerezni a diagnosztikus módszer megfelelőségéről. Az ilyen statisztikákat évente összehasonlítva lehet az ország többi laboratóriumával összevetni a molekuláris patológiai tevékenységet.

A molekuláris patológiai laboratóriumok belső minőségbiztosítását az alábbi módszerekkel javasolt támogatni (belső indikátorok):

- leletátfutási idő rendszeres monitorizálása, a javasoltnál hosszabb átfutási idejű leletek arányának meghatározása

- rendszeres időközönként meghatározott számú diagnosztikus vizsgálat megismétlése, az eltérések arányának rögzítésével
- az eredmények rendszeres statisztikai ellenőrzése, összevetése a nemzetközi irodalmi adatokkal
- az eredmények adatbázisban gyűjtése, országos szintű egyeztetése

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik. A felülvizsgálat folyamata az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat kezdeményezéséért az Egészségügyi Szakmai Kollégium Patológia Tagozat felelős. A felülvizsgálatot az Egészségügyi Szakmai Kollégium Patológia Tagozat által összeállított fejlesztőcsoport végzi. A felülvizsgálat a nemzetközi ajánlások változásai, valamint a tudományos irodalomban megjelenő újabb ismeretek alapján történik, figyelembe véve az onkológiai kezelések fejlődését és a klinikai igények változását.

IX. IRODALOM

[1.] Chen H, Luthra R, Goswami RS, Singh RR, Roy-Chowdhuri S. Analysis of Pre-Analytic Factors Affecting the Success of Clinical Next-Generation Sequencing of Solid Organ Malignancies. Cancers (Basel). 2015 Aug 28;7(3):1699-715. doi: 10.3390/cancers7030859. PMID: 26343728

[2.] Ascierto PA, Bifulco C, Palmieri G, Peters S, Sidiropoulos N. Preanalytic Variables and Tissue Stewardship for Reliable Next-Generation Sequencing (NGS) Clinical Analysis. J Mol Diagn. 2019 Sep;21(5):756-767. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.004. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31251989.

[3.] Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Lindeman NI, Moore K, Ganesan S, Lovly CM, Perlmutter J, Gray SW, Hwang J, Lieu C, André F, Azad N, Borad M, Tafe L, Messersmith H, Robson M, Meric-Bernstam F. Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion. J Clin Oncol. 2022 Apr 10;40(11):1231-1258. doi: 10.1200/JCO.21.02767. Epub 2022 Feb 17. Erratum in: J Clin Oncol. 2022 Jun 20;40(18):2068. PMID: 35175857.

[4.] Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015. Epub 2011 Jan 5. PMID: 21208779.

[5.] Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2011 Jul;33(7):754-67. PMID: 21749753.

[6.] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017 Jan;19(1):4-23. doi: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002. PMID: 27993330

[7.] Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853681.

[8.] Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, Normanno N, Edsjö A, Rouleau E, Solé F, Thunnissen E, Timens W, Schuuring E, Dequeker E, Murray S, Dietel M, Groenen P, Van Krieken JH; European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. J Clin Pathol. 2014 Nov;67(11):923-31. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202404. Epub 2014 Jul 10. PMID: 25012948

[9.] Mikhail FM, Biegel JA, Cooley LD, Dubuc AM, Hirsch B, Horner VL, Newman S, Shao L, Wolff DJ, Raca G. Technical laboratory standards for interpretation and reporting of acquired copy-number abnormalities and copy-neutral loss of heterozygosity in neoplastic disorders: a joint consensus recommendation from the American College

of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Cancer Genomics Consortium (CGC). Genet Med. 2019 Sep;21(9):1903-1916. doi: 10.1038/s41436-019-0545-7. Epub 2019 May 29. PMID: 31138931

[10.] Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, Heining C, Christopoulos P, Volckmar AL, Neumann O, Kirchner M, Ploeger C, Budczies J, Heilig CE, Hutter B, Fröhlich M, Uhrig S, Kazdal D, Allgäuer M, Harms A, Rempel E, Lehmann U, Thomas M, Pfarr N, Azoitei N, Bonzheim I, Marienfeld R, Möller P, Werner M, Fend F, Boerries M, von Bubnoff N, Lassmann S, Longerich T, Bitzer M, Seufferlein T, Malek N, Weichert W, Schirmacher P, Penzel R, Endris V, Brors B, Klauschen F, Glimm H, Fröhling S, Stenzinger A. Variant classification in precision oncology. Int J Cancer. 2019 Dec 1;145(11):2996-3010. doi: 10.1002/ijc.32358. Epub 2019 May 21. PMID: 31008532.

[11.] Vears DF, Sénécal K, Clarke AJ, Jackson L, Laberge AM, Lovrecic L, Piton A, Van Gassen KLI, Yntema HG, Knoppers BM, Borry P. Points to consider for laboratories reporting results from diagnostic genomic sequencing. Eur J Hum Genet. 2018 Jan;26(1):36-43. doi: 10.1038/s41431-017-0043-9. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29184171

[12.] Schmid S, Jochum W, Padberg B, Demmer I, Mertz KD, Joerger M, Britschgi C, Matter MS, Rothschild SI, Omlin A. How to read a next-generation sequencing report-what oncologists need to know. ESMO Open. 2022 Oct;7(5):100570. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100570. Epub 2022 Sep 29. PMID: 36183443

[13.] Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25741868

[14.] ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020 https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf

[15.] Horak P, Griffith M, Danos AM, Pitel BA, Madhavan S, Liu X, Chow C, Williams H, Carmody L, Barrow-Laing L, Rieke D, Kreutzfeldt S, Stenzinger A, Tamborero D, Benary M, Rajagopal PS, Ida CM, Lesmana H, Satgunaseelan L, Merker JD, Tolstorukov MY, Campregher PV, Warner JL, Rao S, Natesan M, Shen H, Venstrom J, Roy S, Tao K, Kanagal-Shamanna R, Xu X, Ritter DI, Pagel K, Krysiak K, Dubuc A, Akkari YM, Li XS, Lee J, King I, Raca G, Wagner AH, Li MM, Plon SE, Kulkarni S, Griffith OL, Chakravarty D, Sonkin D. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). Genet Med. 2022 May;24(5):986-998. doi: 10.1016/j.gim.2022.01.001. Epub 2022 Jan 29. Erratum in: Genet Med. 2022 Sep;24(9):1991. PMID: 35101336

[16.] Wolff L, Kiesewetter B. Applicability of ESMO-MCBS and ESCAT for molecular tumor boards. Memo (2022) 15:190–195. https://doi.org/10.1007/s12254-022-00800-1

[17.] Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, Temple-Smolkin RL, Voelkerding KV, Nikiforova MN. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017 May;19(3):341-365. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.01.011. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28341590

[18.] Beck TF, Mullikin JC; NISC Comparative Sequencing Program; Biesecker LG. Systematic Evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing Variants. Clin Chem. 2016 Apr;62(4):647-54. doi: 10.1373/clinchem.2015. 249623. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26847218

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv kidolgozását az Egészségügyi Szakmai Kollégium Patológia Tagozata kezdeményezte. A szakmai irányelv címének meghatározását követően került sor a fejlesztői csoport kialakítására. A fejlesztő csoport egy korábban kidolgozott szakmai anyagot kapott, majd a Patológia Tagozattal együtt folytatott megbeszélésen került sor a fő sarokpontok meghatározására.

A fejlesztőcsoport tagjai egymással emailben és telefonon egyeztetve határozták meg, hogy melyik javaslat, kiegészítés, dokumentum kerüljön a szakmai irányelvbe. A munkáról kétheti rendszerességgel beszámoltak a Patológia Tagozat számára. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. **Irodalomkeresés, szelekció**

A szakirodalmi kutatás a Pubmed adatbázisának felhasználásával zajlott, kiegészítve a fejlesztő csoport által ismert nemzetközi irányelvek és szakmai ajánlások publikációval. A keresés az angol nyelvű közleményekre, a 2013. január 1. és 2023. december 1. közötti időszakra terjedt ki, az alábbi kereső szavak, valamint ezek kombinációjával történt: molecular pathology, NGS, next-generation sequencing, recommendation, guideline, reporting, sequencing, laboratory standards.

3. **Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix"), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**

A felhasznált nemzetközi irányelvek nem kerültek kritikus értékelésre, a fejlesztőcsoport elfogadta az irányelveket kiadó nemzetközi szervezetek feldolgozásának eredményét, a szakértők véleményét.

4. **Ajánlások kialakításának módszere**

A fejlesztőcsoport az ajánlások kialakítását informális megegyezéssel hozta létre. A véleménykülönbségek egyeztetése személyes megbeszélés során történt, a dokumentum végső változata ennek alapján konszenzussal jött létre.

5. **Véleményezés módszere**

Amikor a tervezet elkészült, és a fejlesztésben részt vevők konszenzusa megszületett, a végleges dokumentumot a Patológia Tagozat szakemberei áttekintették, módosító javaslatokat tettek. Ezek megvitatását és beépítését követően a dokumentum elektronikus formában került kiküldésre a kijelölt véleményező Tagozatokhoz. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum, amennyiben az irányelvfejlesztők egyetértettek azok tartalmával.

6. **Független szakértői véleményezés módszere**

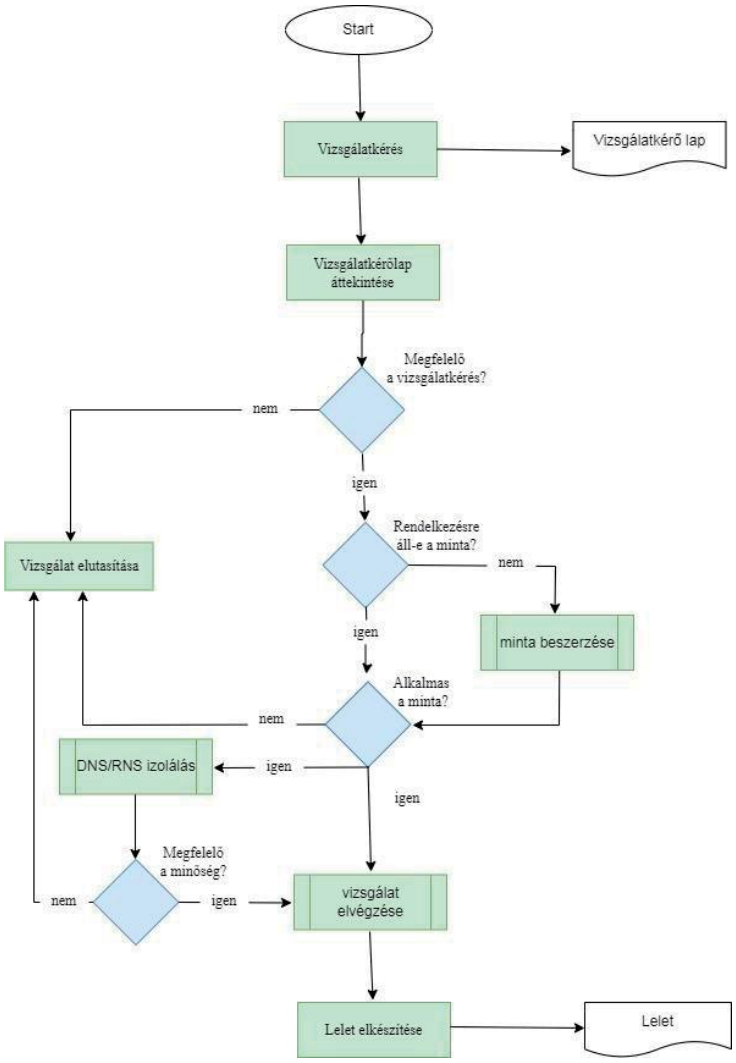
A független szakértők a fejlesztőcsapat tagjaiként, tanácskozási joggal vettek részt a fejlesztésben megteremtve így a széles körű szakmai konszenzus kívánalmát.

XI. MELLÉKLET

1. **Alkalmazást segítő dokumentumok**
   - **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**
     Nem készültek.
   - **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**
     Nem készültek.
   - **1.3. Táblázatok**
     Nem készültek.

1.4. Algoritmusok

1. ábra. Molekuláris patológiai vizsgálat folyamata [saját szerkesztés]



1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készültek.