



Nacionālais veselības
dienests



Finansē
Eiropas Savienība
NextGenerationEU



9. JŪNIJĀ
RĪGĀ
ZUZEUM
9.00–18.30

VESELĪBAS APRŪPES PAKALPOJUMU MODEĻU ATTĪSTĪBAS LABORATORIJA

Pilotprojekts Nr. 19 «Jaunu augsti efektīvu molekulārās patoloģijas diagnostikas metožu un pakalpojumu ieviešana precīzijas medicīnas attīstīšanai onkoloģijas jomā»

Baiba Lāce un Aija Balode

Mērķis

Pilotprojekta mērķis bija izstrādāt un klīniskajā praksē aprobēt vienotu, vadlīnijām atbilstošu molekulārās diagnostikas pakalpojuma modeli pacientiem ar kolorektālo, endometrija un kuņģa vēzi, nodrošinot precīzāku terapijas izvēli un pārmantotu audzēju sindromu savlaicīgu identificēšanu



30. maijs, 9:58

Latvijā

Autori: [Laura Dzērve](#) (Latvijas Radio korespondente)

Precīza vēža diagnostika un mērķēta ārstēšana mūsdienās ir balstīta uz audzēja bioloģiju, ko atļauj molekulārā diagnostika, un tā ir iespējama arī Latvijā. Pavisam jaunā līmenī un plašā vērienā molekulārās diagnostikas iespējas testēja Rīgas Austrumu slimnīcas ārsti Eiropas Atveseļošanās fonda finansētā pilotprojektā.

Tajā pielietotās metodes ļauj ne tikai izvēlēties efektīvāko terapiju, bet dažkārt izvairīties no nevajadzīgas ķīmijterapijas, kā arī dod iespēju laikus uzzināt par pārmantotu vēzi ģimenē. Mērķis projektā bija uzlabot pacienta ceļu, papildinot to ar molekulāro diagnostiku.

Uzdevumi

Galvenie uzdevumi ietvēra:

1. mikrosatelītu nestabilitātes (MSI) noteikšanas ieviešanu klīniskajā praksē,
2. mērķētu NGS diagnostikas integrēšanu algoritmos,
3. kā arī ģenētiskās konsultēšanas sasaisti ar audzēja molekulārajiem rezultātiem.

Projekta īstenošanas periods: 23.09.2024. - 31.03.2026

Projekta faktiskais budžets: 774 951 EUR

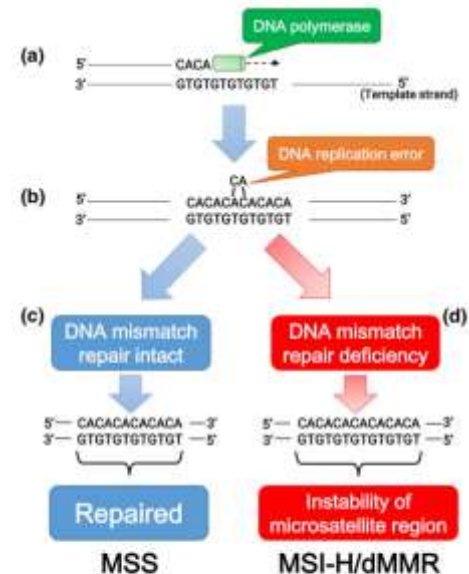


Fig. 2 Schematic diagram of microsatellite stability (MSS) and microsatellite instability-high or mismatch repair deficiency (MSI-H/dMMR). **a** DNA polymerase initiates replication at microsatellite sequences (cytosine/adene [CA] $\times$ 6 repeats). **b** The CA repeat is wrongly incorporated into the chain of replicated DNA due to DNA polymerase slippage during replication. **c** When DNA mismatch repair is intact, the replication error is repaired and MSS is maintained. **d** In mismatch repair deficiency, failure of elimination of the incorrectly incorporated CA repeat leads to the instability of microsatellite lesions (CA $\times$ 7 repeats).

Visi projekta uzdevumi pilnībā realizēti.

Inovatīvas metodes

leviestas jaunas diagnostikas metodes un saņemta to akreditācija

1. MSI noteikšana ar pilnībā automatizētu PĶR (IdyllaTM MSI Test (Biocartis, Beļģija);
2. POLE gēna biežāko klīniski nozīmīgo mutāciju noteikšana audzēja audos pacientēm ar endometrija vēzi;
3. HER2 ekspresijas/amplifikācijas noteikšana kuņģa vēža pacientiem;
4. NGS gēnu panelis ar iespēju noteikt MSI;
5. Pilna eksoma analīze audzēja audos – somatiskā profilēšana.



Foto: Laura Dzērve

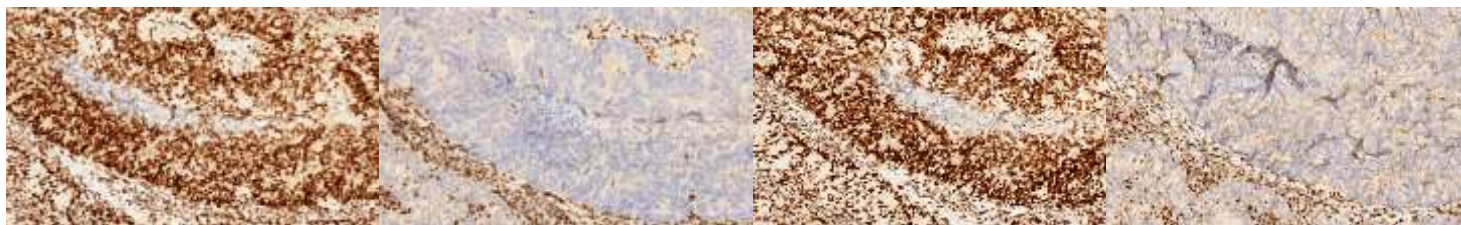
Rezultāti pacientiem ar resnās zarnas vēzi

1. Pirmo reizi Latvijā ir **ieviesta augsti jūtīga un specifiska mikrosatelītu nestabilitātes noteikšanas metode**, izmantojot PQR vai NGS.
2. Projekta ieviešanas gaitā **92 pacientiem** (no 1200) **ar resnās zarnas vēzi atklāja MSI-H**. No tiem 84 pacientiem, kuriem atklāja MSI-H ar lokāli izplatītu kolorektālu vēzi nebija nepieciešama adjuvanta ķīmijterapija. Pēc projekta rezultātiem izriet, ka **24% pacientu (I-III stadija) nav nepieciešama adjuvanta ķīmijterapija**
3. Metastātisks resnās zarnas vēzis (IV stadija) bija reģistrēts 120 pacientiem projektā, no tiem 7 pacientiem ar metastātisku KRV (IV stadija) bija MSI-H, kas ir **indikācija imūnterapijai**.
4. Sagatavots **ekonomiski izdevīgāks risinājums** pacienta MSI/MMR diagnostikai.
5. Visiem pacientiem ar resnās zarnas vēzi pirms terapijas uzsākšanas jānosaka **MSI/MMR statuss**.



Rezultāti pacientēm ar dzemdes vēzi

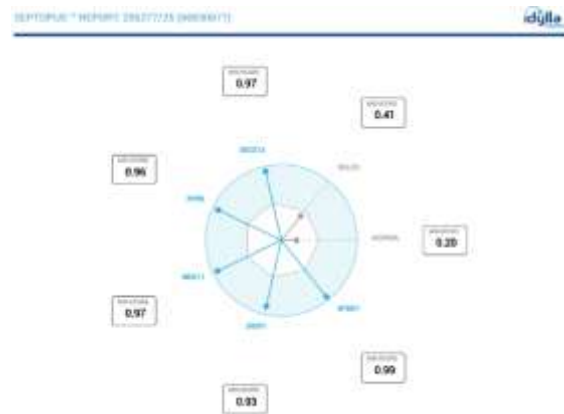
1. Projekta rezultāti apliecina, ka endometrija vēža gadījumā **dMMR (36%) noteikšana ar imūnhistoķīmiju identificē lielāku pacientu skaitu** ar neatbilstību labošanas mehānisma traucējumiem nekā MSI noteikšana ar RL-PĶR (23.8%), kas norāda uz abu metožu atšķirīgu diagnostisko sniegumu šajā audzēja grupā.
2. Projekta gaitā tika **verificēta arī biežāko POLE un POLD1 gēnu somatisko variantu noteikšana** ar reālā laika PĶR metodi, kas ir nozīmīgs priekšnoteikums pilnīgākai molekulārajai klasifikācijai endometrija vēža gadījumā.
3. Endometrija vēža pacientēm **nodrošināt molekulāro testēšanu atbilstoši starptautiskajām vadlīnijām, tai skaitā MSI/MMR, POLE un citu nepieciešamo biomarkieru noteikšanu ārstēšanas taktikas un slimības klasifikācijas precizēšanai.**



Rezultāti pacientiem ar kuņģa un barības vada vēzi

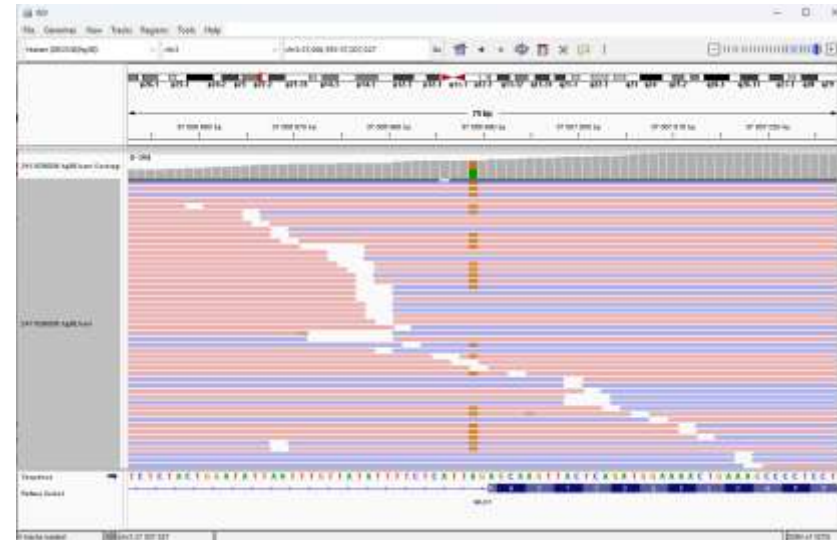
1. No 172 projekta ietvaros secīgi testētajiem kuņģa vēža gadījumiem mikrosatelītu nestabilitāte (MSI-H) tika konstatēta 9 gadījumos jeb 5,2%, barības vada vēža pacientiem no 23 projekta ietvaros testētajiem barības vada vēža paraugiem mikrosatelītu nestabilitāte (MSI-H) tika konstatēta 1 gadījumā jeb 4,3%.
2. Projekta rezultāti apliecina, ka MSI noteikšana kuņģa vēža pacientiem ļauj identificēt pacientu grupu ar klīniski nozīmīgu molekulāru profilu, kam ir **nozīme gan ārstēšanas taktikas izvēlē, gan turpmākā ģenētiskā izvērtēšanā.**
3. MSI-H kuņģa vēža gadījumi projektā biežāk tika konstatēti vecākās vecuma grupās un sievietēm, savukārt pēc klīniskās stadijas lielākais MSI-H gadījumu skaits bija II–III stadijas pacientu grupā.

TARGET		MSI SCORE
ACVR2A	–	0.20
BTBD7	+	0.99
DIDO1	+	0.93
MRE11	+	0.97
RYR3	+	0.96
SEC31A	+	0.97
SULF2	–	0.41



Pārmantotu audzēju sindromi

1. Gada laikā **aptuveni 200** pacientiem ir nepieciešama ģenētiskā izmeklēšana, izmantojot projektā aprobēto pārmantotu audzēju NGS paneli.
2. Projektā ir izstrādātas un apstiprinātas **indikācijas ģenētiskajai testēšanai** Linča sindroma gadījumā, balstoties uz starptautiskajām vadlīnijām un klīnisko praksi.
3. Vidēji aptuveni **20% pacientu** tiek identificēts pārmantots audzēju predispozīcijas sindroms, kura gadījumā nepieciešams uzsākt augsta riska onkoloģiskās uzraudzības programmu, apsvērt profilaktiskas terapijas iespējas vai veikt profilaktiskas ķirurģiskas intervences.
4. Visiem pacientiem ar zarnu vai kuņģa polipozi ir indicēta steidzama ģenētiskā konsultācija un ģenētiskā izmeklēšana, kas nosaka operācijas apjomu.



Endometrija vēža testēšana

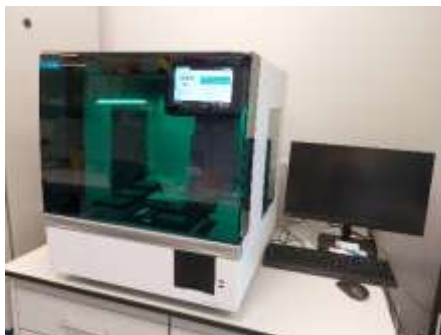
Algoritma varianti izstrādāti pilotprojekta ietvaros



Imūnhistoķīmiska MMR proteīnu (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) krāsošana FFPE audu paraugu griezumiem tiek veikta ar **Agilent Dako Omnis platformu** un reaģentiem



Reālā laika polimerāzes ķēdes reakcija tiek veikta, izmantojot **Idylla™ MSI** testa kasetni un **Biocartis Idylla™** iekārtu



NGS bibliotēkas tiek sagatavotas ar **Magnis SureSelect Cancer CGP XT HS2 DNA** reaģentu komplektu un **Magnis NGS Prep System** iekārtu

Eksoma bibliotēkas tiek sagatavotas ar **Illumina DNA Preplit with Exome 2.5 Enrichment** reaģentu komplektu



Paraugi tiek sekvenčēti ar **NovaSeq 6000** iekārtu un **NovaSeq 6000 SP Reagent Kit v1.5** reaģentu komplektu

Biomarkieru noteikšanas algoritms pacientiem ar Endometrija vēzi (C54) terapijas izvēlei/diagnozes noteikšanai pilotprojekta laikā

350 Endometrija vēža biopsijas vai operācijas materiāls

350 rutīnas krāsošana H&E, imūnhistoķīmija (54009, 54016)

Projektā 300 MMR un MSI, secinām MMR precīzāks

MDK – turpmākiem radioloģiskiem un molekulāriem izmeklējumiem, jaunā klasifikācija pieprasa noteikt POLE mutāciju, lai varētu precīzi noteikt stadiju un izvēlēties terapijas taktiku un

Projektā 12 POLE, secina, ka metode strādā, viegli izpildāma. Plevienojām pašās projekta beigās, lai validētu metodi bez kuras pilnvērtīga diagnostika endometrija vēža gadījumā nav iespējama.

Biomarkieru noteikšanas algoritms pacientiem ar Endometrija vēzi (C54) terapijas izvēlei/diagnozes noteikšanai bez izmaiņām apmaksas sistēmā, izmantojot esošos manipulāciju kodus

350 Endometrija vēža biopsijas vai operācijas materiāls

350 rutīnas krāsošana H&E, IHĶ (ER, PR, TP53, diagnostiskās) (54009, 54016)

MDK – molekulāro marķieru noteikšanai (onkoloģijas ginekologs, onkologs ķīmijterapeits), ārstēšanas taktikas izvēlei, nezinot marķierus, kas nosaka stadiju un vispārējā stāvokļa izvērtēšanai

300 MMR, IHĶ (54016)

300 POLE, PĶR (49025+4X49030)

20-30 darba dienas

Ambulatori šo manipulāciju apmaksā ar ārsta ģenētiķa, gastroenterologa, infektologa, ginekologa, dzemdību speciālista, neirologa, bērnu neirologa, imunologa, alergologa, pediatra, onkoloģijas ginekologa, onkologa ķīmijterapeita, hematologa, bērnu hematologa, hepatologa, endokrinologa, neiroķirurga vai radiologa nostāties.

MDK – ārstēšanas taktikas izvēlei, stadijas un vispārējā stāvokļa izvērtēšanai

Kods	Manipulācijas nosaukums	Daudzums	Cena, EUR	KOPĀ, EUR
49025	Cilvēka genoma DNS izdalīšana	300	49,80	14 940
49030	DNS analīze, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju cilvēka ģenētisko patoloģiju diagnostikai (vienai mutācijai)	1200	74,17	89 004
54016	Operācijas un biopsiju materiāla imūnhistoķīmija. Nenorādīt kopā ar manipulācijām 54013, 54014	300	162,82	48 846
KOPĀ:				152 790

Biomarkieru noteikšanas algoritms pacientiem ar Endometrija vēzi (C54) terapijas izvēlei/diagnozes noteikšanai pēc vadlīnijām ar jauniem tarifiem

350 Endometrija vēža biopsijas vai operācijas materiāls

350 rutīnas krāsošana H&E, IHĶ (ER, PR, TP53, diagnostiskās) (54009, 54016)

10 darba dienas

300 POLE, PĶR (jauns)

300 MMR, IHĶ (jauns)

MDK – ārstēšanas taktikas izvēlei, stadijas un vispārējā stāvokļa izvērtēšanai

100 NGS no bloka, gēnu panelis
600 gēni, dMMR ar konsīlija
slēdzienu, pārmantotu variantu
noteikšanai, nav aprēķinos.

Kods	Manipulācijas nosaukums	Daudzums	Cena, EUR	KOPĀ, EUR
49066 parrēķins	Mutāciju noteikšana operācijas un biopsijas materiālā ar reālā laika polimerāzes ķēdes reakciju (PCR), izmantojot CE-IVD reaģentus - Parrēķins ir iesniegts NVD	300	56,20	16 860
jauns	POLE/POLD mutāciju noteikšana ar kartridžu	300	247,57	74 271
jauns	MMR proteīnu imūnhistoķīmiska izvērtēšana - 2,8AV	300	92,61	27 783
KOPĀ:				118 914

Jaunu manipulāciju tarifu ieviešana

- Atvieglotu diagnostisko procesu, ļaujot jau pirmajā multidisciplinārajā konsīlijā (MDK) noteikt precīzu diagnozi un terapijas taktiku atbilstoši Eiropas vadlīnijām;
- Precīzijas marķieri tiktu noteikti netērējot papildus resursus, kam nav veikti aprēķini (nosūtījumi, konsultācijas, konsīliji, papildus atbildes);
- Ievērojami saīsinātu laiku līdz precīzijas terapijai;
- Mērķēti tarifi ļautu veikt uzskaiti un kontroli, lai izmeklējumi netiktu veikti atkārtoti vai nepamatoti un precizētu izlietos finansu līdzekļus onkoloģijas diagnostikā.



Paldies par uzmanību

un PATEICĪBA PAR IESPĒJU REALIZĒT ŠĀDU PROJEKTU

RAKUS Latvijas Onkoloģijas centrs

Arta Spridzāne, MD;

Andrejs Pčolkins, MD;

Māra Melnalksne, MD;

Elīna Sīviņa, MD, PhD

RAKUS Ģenētikas vienība

Baiba Lāce, MD, PhD;

Daiga Mūrmane, MD, PhD;

Laura Veite, MSc;

Linda Tukmane BSc;

RAKUS Laboratorijas dienests, Latvijas infektoloģijas centrs

Reinis Vangravs, MSc;

Roberts Lozins, MD;

Reinis Zeltmatis, MSc;

Arzu Algulieva, MSc;

RAKUS, Laboratorijas dienests, Patoloģijas centrs

Inga Bogdanova, MD;

Miķelis Pūķis, MD;

Jānis Ziemelis, MD;

Aija Balode, MD;

Līga Kangare BSc;

Ņina Beknazarova, BSc;

RAKUS, Laboratorijas dienests, Precīzijas Onkoloģijas laboratorija

Aigars Dzalts, MD;

Inna Iņaškina, PhD;

Elīna Vaidere, MSc;

Agnese Rozenvalde, BSc;

Una Krūmiņa, BSc;

Jeļena Ristolainena.