

A molekuláris patológia szerepe a gyermekkori tumorok diagnosztikájában, prognosztikájában és kezelésében

Hófer Janka Hédi oh.¹ ■ Kárpáti Júlia Marianna oh.¹
 Bedics Gábor dr.¹ ■ Bekő Anna dr.¹ ■ Cséplő Lilla oh.¹ ■ Danyi Zita oh.¹
 Horváth Eszter oh.¹ ■ Csóka Monika dr.² ■ Szabó Sándor dr.²
 Illés Laura oh.² ■ Garami Miklós dr.² ■ Brückner Edit dr.²
 Kovács Árpád Ferenc dr.^{1, 3} ■ Dezső Katalin dr.¹ ■ Kiss Richárd dr.¹✉

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

A gyermekkori extracranialis szolid tumorok ritkaságukból és változatosságukból adódóan a mai napig komoly kihívást jelentenek, ugyanakkor e betegségek diagnosztikája és kezelése az elmúlt években jelentős átalakuláson ment keresztül a molekuláris patológiai módszerek térnyerésének köszönhetően. A genetikai és epigenetikai eltérések, valamint a génexpressziós mintázatok egyre részletesebb feltérképezése lehetővé teszi a daganatok pontosabb osztályozását, prognosztikai besorolását és célzott terápiás lehetőségek azonosítását. A jelen közlemény a gyermekkori lágyrész-sarcomák, a neuroblastoma, valamint a vascularis anomáliák példáján keresztül mutatja be a molekuláris szemlélet klinikai jelentőségét a mindennapokban, valamint előrevetíti az ebben a megközelítésben rejlő lehetőségeket. Részletesen tárgyalja az új technológiák – köztük az újgenerációs szekvenálás és az optikai genomtérképezés – alkalmazási lehetőségeit e betegségek biológiájának mélyebb feltárásában, pontosabb diagnosztikájában és az optimális kezelési stratégia felállításában. Kitér e gyermekkori tumorok kialakulásának csírvonali genetikai hátterére, a terápiásan célozható genetikai eltérések kimutatásának lehetőségeire és a terápiarezisztencia hátterében álló klonális változásokra egyaránt.

Orv Hetil. 2025; 166(40): 1563–1573.

Kulcsszavak: molekuláris diagnosztika, klinikai onkológia, újgenerációs szekvenálás, molekulárisan célzott terápia, klonális evolúció

The role of molecular pathology in the diagnosis, prognosis, and management of childhood tumors

Pediatric extracranial solid tumors continue to pose significant challenges due to their rarity and heterogeneity. However, the diagnosis and treatment of these diseases have undergone substantial transformation in recent years, largely driven by the growing use of molecular pathology techniques. The increasingly detailed mapping of genetic and epigenetic alterations, along with gene expression patterns, enables more accurate tumor classification, prognostic stratification, and the identification of targeted therapeutic options. This paper illustrates the clinical relevance of molecular approaches in routine pediatric oncology practice through examples including pediatric soft tissue sarcomas, neuroblastoma, and vascular anomalies. It also highlights the potential of this evolving paradigm. The manuscript provides an in-depth discussion of the applicability of emerging technologies – such as next-generation sequencing, and optical genome mapping – in advancing our understanding of tumor biology, improving diagnostic accuracy, and guiding optimal treatment strategies. Furthermore, it addresses the germline genetic background of these pediatric tumors, the detection of therapeutically actionable genetic alterations, and the clonal evolution associated with treatment resistance.

Keywords: molecular diagnostics, clinical oncology, next-generation sequencing, molecular targeted therapy, clonal evolution

Hófer JH, Kárpáti JM, Bedics G, Bekő A, Cséplő L, Danyi Z, Horváth E, Csóka M, Szabó S, Illés L, Garami M, Brückner E, Kovács ÁF, Dezső K, Kiss R. [The role of molecular pathology in the diagnosis, prognosis, and management of childhood tumors]. *Orv Hetil.* 2025; 166(40): 1563–1573.

(Beérkezett: 2025. augusztus 6.; elfogadva: 2025. augusztus 21.)

Rövidítések

AKT = (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) v-akt egérthymoma virális onkogén homológ-1; ALK = anaplastic lymphoma kináz; BRAF = (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) a v-Raf rágcáslósarcoma virális onkogénjének B1-homológja; CGP = (comprehensive genomic profiling) komprehenzív genomikai profilozás; COG = (Children's Oncology Group) Gyermek Onkológiai Csoport; DNS = dezoxiribonukleinsav; EGF = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Klinikai Onkológiai Társaság; ETS = erythroblasttranszformáció-specifikus gén; ETV6 = ETS-transzlokációs variáns gén-6; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GNAQ = (guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha) a guanin-nukleotid-kötő fehérje-G(q) alfa-alegysége; HRD = (homologous recombination deficiency) homológ rekombinációs hiány; INRGSS = (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) Nemzetközi Neuroblastoma Kockázati Stádiumbeosztási Rendszer; MAPK = mitogénaktivált proteinkináz; MEK = mitogénaktivált proteinkináz-kináz; MLH1 = MutL protein homológ-1; MLPA = (multiplex ligation-dependent probe amplification) multiplex ligatíofüggő szondaamplifikáció; MRI = (magnetic resonance imaging) mágneses rezonanciás képalkotás; MSH2 = MutS homológ-2; MSI = mikroszatellita instabilitás; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlőskben; MYCN = (v-myc myelocytomatosis viral-related oncogene, neuroblastoma derived) v-myc myelocytomatosis-vírussal összefüggő onkogén, neuroblastoma-eredetű; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidilinozitol-3-kináz; PIK3CA = (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) a foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát-3-kináz katalitikus alfa-alegysége; PTEN = (phosphatase and tensin homolog) foszfátáz és tenzinhomológ; RAS = (rat sarcoma virus) rágcáslósarcoma-vírus; RB1 = retinoblastoma-1; RNS = ribonukleinsav; SMARCB1 = (switch/sucrose non-fermentable-related matrix-associated actindependent regulator of chromatin subfamily B member 1) a kromatin B alsalád 1. tagjának kapcsoló/szacharóz nem fermentálható mátrixhoz kapcsolódó aktinfüggetlen szabályozója; TIE2 = (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1) tirozin-kináz immunoglobulin-szerű és EGF-szerű doménnel-1; TMB = (tumor mutation burden) tumormutációs terhelés; TMP3 = tropomiozin-3; TP53 = tumorprotein-53; UHMW = (ultra-high molecular weight) ultranagy molekulatömegű; VEGF = (vascular endothelial growth factor) éréredetű endothelialis növekedési faktor; VUS = (variant of uncertain significance) bizonytalan jelentőségű variáns

A gyermekkori malignus tumorok ritkák. Magyarországon évente 200–250 új beteget ismernek fel, ugyanakkor a balesetek után továbbra is ezek a tumorok a gyermekhalálozás vezető okai [1]. Az elmúlt évtizedekben a molekuláris patológia fejlődése jelentősen formálta a betegségek patológiai és klinikai megközelítését, a várható túlélésben azonban nem következett be drasztikus javulás. A molekuláris szemlélet jelenleg leginkább a központi idegrendszeri tumorok és az akut leukémiák diagnosztikájában érhető tetten, a daganatok taxonómiáját ugyanis a genetikai variánsok és a DNS-metilációs profil szerint definiálták újra, ezzel eltérő prognózisú és terápiás lehetőségekkel bíró csoportokat létrehozva.

Az egyéb daganattípusokban, így a lágyszövet-sarcomák esetében is számos entitást vagy entitáson belüli szubtypust definiál bizonyos genetikai eltérések megléte, amelyek nemcsak az eltérő prognózist jelzik, hanem a terápiás döntéseket is befolyásolják. Az újgenerációs szekvenálás (next-generation sequencing) elterjedésével a daganatok biológiai háttere is egyre jobban feltérképezhető, így nyomon követhetők a tér- és időbeli klonális változások. A genomszintű lefedettségű vizsgálataink, mint a multiplex ligatíofüggő szondaamplifikáció (MLPA) vagy az optikai genomterképezés eredményei az olyan tumorok megközelítésében is változást hoztak, mint a neuroblastoma, amelynek kezelésére nemzetközi protokollok állnak rendelkezésre. A *high grade* tumorok mellett a gyermekonkológusok számára kihívást jelentenek a *low grade*, lokálisan agresszíven terjedő, elhelyezkedésük miatt műtéti úton nem eltávolítható daganatok is. Olyan szövettanilag benignus, de klinikailag komoly nehézséget okozó elváltozások diagnosztikájában és kezelésében is jelentős szerepet tölt be mára a molekuláris patológia, mint a gyermekkorban gyakorta előforduló vascularis anomáliák. Továbbá az újgenerációs szekvenálás rutinszerű alkalmazásával egyre több esetben derül fény patogén csírvonalbeli variáció jelenlétére is a rosszindulatú daganatok hátterében, amelynek kiemelt jelentősége van a terápia mellett az utánkövetésben és az érintett gyermek, illetve a családtagok betegségrizikójának felmérésében.

Áttekintésünkben a hazai szakirodalomban molekuláris patológiai szempontból kevésbé tárgyalt betegcsoport: a gyermekkori extracranialis szolid tumorok példáján keresztül mutatjuk be a molekuláris szemlélet klinikai jelentőségét és jövőbeli transzlációs kutatási potenciálját.

Gyermekekori lágyrész-sarcomák

Diagnosztika

A lágyrész-sarcomák ritka daganatok, a gyermekekori malignitások körülbelül 6%-át teszik ki, ami évente 9,6–11 új beteget jelent egymillió gyermekre vetítve [2]. Ez a betegségcsoport a klinikai lefolyás és a szövettani kép tekintetében egyaránt rendkívül heterogén, ami abból adódik, hogy az embrionális mesenchymalis őssejtekből származó daganatsejtek számos irányba képesek differenciálódni. Klinikai szempontból a lágy részekben kialakuló benignus és malignus laesiók differenciálása gyakran komoly nehézséget jelent, klinikai megjelenésük ugyanis hasonló lehet, és mivel a sarcomák igen ritka előfordulási daganatok, ez megkésett diagnózishoz vezethet, ami veszélyeztetheti a tumor reszekabilitását. A gyors diagnózis mellett a pontos szövettani és molekuláris besorolás is kulcsfontosságú. Az esetek körülbelül fele rhabdomyosarcoma, a másik felét pedig több mint 50 különböző entitás teszi ki, ugyanakkor a rhabdomyosarcomák közül a „fúziópozitív”-ként meghatározott alveolaris rhabdomyosarcomák kiemelten rossz prognózissal bírnak, és a választandó terápia is eltér a „fúziónegatív” csoporttól, amely szövettanilag a leggyakrabban embrionális rhabdomyosarcoma.

A sarcomákban jellemzőek a speciális kromoszóma-transzlokációk, amelyek az entitások egy részénél diagnosztikus kritériumként is megjelennek. Ennek klasszikus példája a Ewing-sarcoma, amelyben a *FET* és *ETS* géncsaládok tagjai között létrejövő transzlokáció van jelen, a leggyakrabban *EWSR1::FLII*. Ritkábban ugyan, de a két géncsalád bármely másik tagja is részt vehet az átrendeződésben, ezzel – a megfelelő morfológia és klinikum mellett – Ewing-sarcomát definiálva, ahogy az 1. táblázatban látható. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) gyermekekori tumorokra vonatkozó klasszifiká-

ciójában a kis kereksejtes tumorok között további három entitás szerepel, amelyek definitív diagnózisához a jellegzetes fúzió kimutatása szükséges, sőt az érintett gén az entitás nevében is szerepel (1. táblázat) [3].

Az adott szövettani entitáson belüli szubtypusok elkülönítésének is nagy jelentősége van az eltérő prognózis és a választandó terápia miatt. A rhabdomyosarcomák közül az alveolaris rhabdomyosarcoma pusztán morfológiai és immunhisztokémiai alapon nem különíthető el teljes bizonyossággal az egyéb, kedvezőbb prognózisú szubtypusoktól, ehhez az alveolaris rhabdomyosarcomára jellemző fúziók vizsgálata szükséges. Alveolaris rhabdomyosarcomában a leggyakrabban a *PAX3::FOXO1* vagy a *PAX7::FOXO1* van jelen, azonban a *PAX3* a *FOXO1*-en kívül ritkábban ugyan, de egyéb partnerekkel (például *AFX*, *INO80D*) is fuzionálhat. Bár az esetek döntő többségében a *FOXO1* gén érintett alveolaris rhabdomyosarcomában, a pontos prognosztika érdekében a fúziós partnert is azonosítani kell, ugyanis a *PAX7::FOXO1* transzlokációval rendelkező páciensek általában fiatalabbak, jellemzőbb a daganat végtagi lokalizációban való megjelenése, illetve kedvezőbb kimenetelre lehet számítani, mint a *PAX3::FOXO1* fúzióval rendelkező betegeknél [4].

Terápiás célpontok

A ritka gyermekekori lágyrész-sarcomák hatékony kezelését nehezíti, hogy a kis előfordulási gyakoriságból és a számos potenciális entitásból adódó kis esetszám miatt kevés a jól kidolgozott, friss terápiás protokoll, így a terápiás stratégia megalkotásában nagyrészt nemzetközi ajánlásokra kell hagyatkozni. Az Európai Klinikai Onkológiai Társaság (European Society for Medical Oncology – ESMO) ajánlása alapján sarcoma gyanúja esetén a következő megközelítés javasolt: 1) a biopsziát megelőző képalkotó vizsgálat, leginkább mágneses rezonancias vizsgálat; 2) tumoreltávolító műtetet megelőzően biopszia végzése; 3) multidiszciplináris team megbeszélése a kezelés megválasztása előtt; 4) a biopszia, illetve maga a kezelés is specializált centrumban történjen; 5) a biopszia során törekedni kell a molekuláris genetikai analízishez elégséges mennyiségű mintavételre [2]. Ez utóbbira nem csak a pontos diagnózis és a szubtypus meghatározása miatt van szükség, hanem az esetlegesen terápiásan célozható eltérések kimutatása miatt is.

A gyermekekori lágyrész-sarcomák jellemzően kevés szomatikus mutációt tartalmaznak, különösen az onkogén fúziót hordozó esetek, így általában a tumormutációs terhelés (TMB) és a mikroszatellita-instabilitás (MSI) is alacsony, így az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek ritkán alkalmazhatók [5]. Viszonylagos gyakorisággal mutathatók ki ugyanakkor az olyan, alapvetően nagyon ritka, agnosztikus markerek, mint az *NTRK*-fúziók [6].

Tumoragnosztikus markernek nevezzük azokat a genetikai eltéréseket, amelyek jelenléte esetén bármely en-

1. táblázat | A csontok és a lágy részek kis kereksejtes sarcomái

WHO-diagnózis	A diagnosztikus kritériumként szereplő genetikai eltérés
Ewing-sarcoma	<i>EWSR1::FLII</i> , <i>EWSR1::ERG</i> , <i>EWSR1::ETV1/ETV4/FEV</i> , <i>FUS::ERG/FEV</i> , <i>TAF15::ETV4</i>
Kereksejtes sarcoma <i>EWSR1::non-ETS</i> fúzióval	<i>EWSR1::FUS::NFATC2</i> , <i>EWSR1::PATZ1</i>
CIC-transzlokált sarcoma	<i>CIC::DUX4</i> , <i>CIC::FOXO4</i> , <i>CIC::LEUTX</i> , <i>CIC::NUTM1</i> , <i>CIC::NUTM2A</i>
Sarcoma BCOR genetikai eltéréssel	<i>BCOR::CCNB3</i> , <i>BCOR</i> ITD

BCL6 = B-sejtes lymphoma-6; BCOR = BCL6-korepresszor; CIC = kapikua transzkripcióss represszor; ETS = erythroblasttranszformáció-specifikus gén; EWSR1 = Ewing-sarcoma-töréspont-régió-1; ITD = belső tandem duplikáció

titásban alkalmazható célzott terápia. Ilyenek az *NTRK* és az *ALK* gének fúziói is, amelyek jelenléte esetén célzott gátlószerek alkalmazására nyílik lehetőség [6]. Az *NTRK*-fúziók ritka daganatokban – mint a gyermekkori lágyrész-tumorkok bizonyos entitásai – aránylag gyakrabban fordulnak elő, és általában alacsony TMB-vel társulnak, ugyanakkor gyakori daganatokban rendkívül ritkán mutathatók ki, valamint a gyakori onkogén 'driver' mutációk (például *RAS*, *BRAF* stb.) és az *NTRK*-fúziók jelenléte kölcsönösen kizárják egymást. A két leggyakoribb fúzió az *ETV6/NTRK3* és a *TPM3/NTRK1*, de mára már több mint 88-féle partnnergént mutattak ki és írtak le az irodalomban [7].

Irodalmi adatok alapján a sarcomák kevesebb mint 1%-ában található *NTRK*-fúzió, mely a gyermekkori tumorkok mintegy 2,2%-ában mutatható ki. Ezen belül a gyermekkori lágyrész-sarcomák 3,08%-ában van jelen, azonban például egy speciális betegségcsoportban, az infantilis fibrosarcomában az esetek 90%-ában megjelenik [6]. Az infantilis fibrosarcoma gyakran alakul ki reszekálhatatlan lokalizációban, viszont *NTRK*-fúzió igazolása esetén az *NTRK*-gátló gyógyszerek – mint az entrektinib és a larotrektrinib – akár kuratív megoldást jelenthetnek a betegek számára [8]. Egyéb tumorkokban is – a szövettani típustól függetlenül – jelentős toxicitás nélkül lehet magasabb terápiás válaszarányra számítani [9]. Mindezt jól példázza egy, a munkacsoportunk által az elmúlt években leírt gyermekkori angiosarcoma esete, amelyben újgenerációs szekvenálással kimutattott – és korábban ebben az entitásban nem ismert – *KHDRBS1::NTRK3* fúzió jelentette a larotrektrinibkezelés indikációját, amelyvel komplett terápiás válasz volt elérhető, és a páciens a diagnózist követő 5. évben is teljes remisszióban van [10].

Az *NTRK*-fúziók kimutatása immunhisztokémiai, fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) és újgenerációs szekvenáláson alapuló módszerekkel is történhet, a gyakorlatban azonban érdemes ezek kombinált alkalmazásával dolgozni. A PanTRK immunhisztokémiai reakció szenzitivitása az *NTRK1* és *NTRK2* gének érintettsége esetén több mint 95%, ugyanakkor az *NTRK3* esetében csupán 79,4%. A FISH-vizsgálat szenzitivitása a 100%-ot közelíti, ugyanakkor ez csak a kanonikus töréspontokra vonatkozik, a ritkább, nem kanonikus esetekben fals negatív eredményt kapunk. Továbbá FISH-vizsgálat esetén mindhárom génre külön próbát kell alkalmazni, valamint csupán a fúzió tényéről kapunk információt, a partner ismeretlen marad. A DNS-alapú újgenerációs szekvenálás szenzitivitása *NTRK1*-érintettség esetén több mint 95%, de *NTRK3* esetén a repetitív intronikus régiók miatt szintén alacsonyabb, 76,9%. Ugyanakkor ez a vizsgálat a fúziós partnert is kimutatja. Az RNS-alapú újgenerációs szekvenálás az érett, transzkripción átesett fúziókat is kimutatja, ezzel kiküszöbölve az intronikus régiók okozta technikai nehézségeket [11].

Az *ALK* gén esetében a fúziók, az amplifikációk és a funkciónyerő mutációk terápiás célpontként és prog-

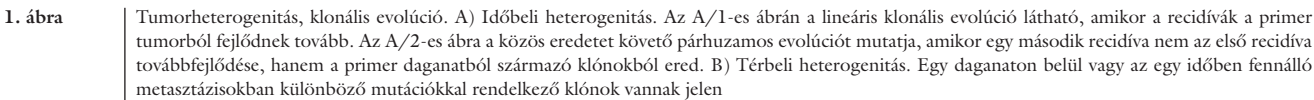
nosztikus markerként egyaránt jelentőséggel bírhatnak. Bizonyos daganattípusokban jellemző az *ALK*-érintettség jelentős előfordulási aránya, ami az *ALK*-gátlók hatékony alkalmazhatóságát vetíti elő. Az inflammatoricus myofibroblastos tumor például egy ritka, gyermekkori *low grade* tumor, amely lokálisan agresszív terjedést mutathat, és körülbelül 50–60%-ára jellemző az *ALK* gén érintettsége [12]. Ennek a daganatnak a primer kezelési módja sebészi, viszont gyakori, hogy a daganat reszekálhatatlan lokalizációban jelenik meg. Ilyenkor a célzott *ALK*-gátló kezelés használatával mégis remisszió érhető el [13]. Az *ALK*-laesiók kimutatásában ugyanakkor szintén kombinált megközelítés javasolt, immunhisztokémia, FISH és adott esetben szekvenálás egyaránt szükséges lehet [14].

Klonális evolúció

A tumorelles kezelés kudarca mögött célzott kezelések esetén is számos ok állhat, amelyek közül az egyik domináns mechanizmus a tumorsejtek heterogenitásán alapuló tér- és időbeli klonális evolúció lehet [15]. Rége óta ismert tény, hogy a tumorkok különféle sejtpopulációkból épülnek fel, és a molekuláris vizsgálatokkal azonosított genetikai és epigenetikai jellemzők különböző arányban lehetnek jelen, így domináns populációról és minor klónok alkotta szubpopulációkról beszélhetünk. Ezt a változatosságot tumoron belül intratumoralis heterogenitásnak nevezzük [16].

A daganatok klonális evolúciójának több formája ismert, mint ahogy azt az 1. ábra szemlélteti. Léteznek időbeli, illetve térbeli klonális változások is. Időbeli lineáris klonális evolúcióról beszélünk, amikor a kiújuló tumor genetikai állománya gyakorlatilag megegyezik a primer tumoréval, vagyis ugyanazok a klónok térnek vissza (1. ábra, A/1). Előfordulhat, hogy a recidíva kialakulásakor a korábban jelen lévő és potenciálisan célozható genetikai eltérés mellett rezisztenciamutáció alakul ki, amely létrejöhet új laesióként is, de az esetek többségében feltehetően már a diagnóziskor jelen van a kimutathatósági limit alatti szubklonális populációként, és az alkalmazott célzott kezelés hatására szelektálódik ki és válik dominánssá (1. ábra, A/1). További lehetőség az evolúció során új 'driver' mutációval rendelkező klónok megjelenése a recidívában (1. ábra, A/1). Többszörös recidíva esetén a második recidíva nem feltétlenül hordozza az előzőleg lineáris klonális evolúcióval kialakult elváltozásokat, helyettük új mutációk lehetnek jelen a diagnóziskori állapothoz képest. Ezt a jelenséget közös eredetet követő párhuzamos evolúciónak hívjuk (1. ábra, A/2).

A térbeli heterogenitásnak két formája van. Előfordulhat az intratumoralis térbeli heterogenitás, amikor egy tumoron belül a különböző klónokban eltérő genetikai állomány van jelen. Ennek jelentősége a mintavételnél kifejezett, ugyanis egy kis biopsziás minta ebből adódóan nem lesz feltétlenül reprezentatív a tumor teljes klonális



Neuroblastoma

Ennek a daganatnak az egyik klinikailag is meghatározó jellegzetessége a prognózist és a választandó, napjainkra már multimodálissá váló [20] terápiás megközelítést alapvetően befolyásoló genetikai eltérés, a *MYCN*-amplifikáció jelenléte, amelyet a tumorok 17–20%-a hordoz, és többnyire agresszív klinikai viselkedéssel, előrehaladott stádiummal, valamint nagy kiújulási rátával társul. A további, prognózist befolyásoló faktorok közé tartoznak olyan szegmentális kromoszómaeltérések, mint az 1-es, 3-as, 4-es kromoszóma rövid karjának vagy a 11-es kromoszóma hosszú karjának heterozigóta deletiója, továbbá a 17-es kromoszóma hosszú karjának többlete [21]. Az említett *MYCN*-amplifikáció, illetve a 11q-deletio előfordulása egy tumoron belül többnyire kizárja egymást, de ritkán előfordulhat együttes megjelenésük is, ami szintén rossz prognózisért felel. Ezzel el-

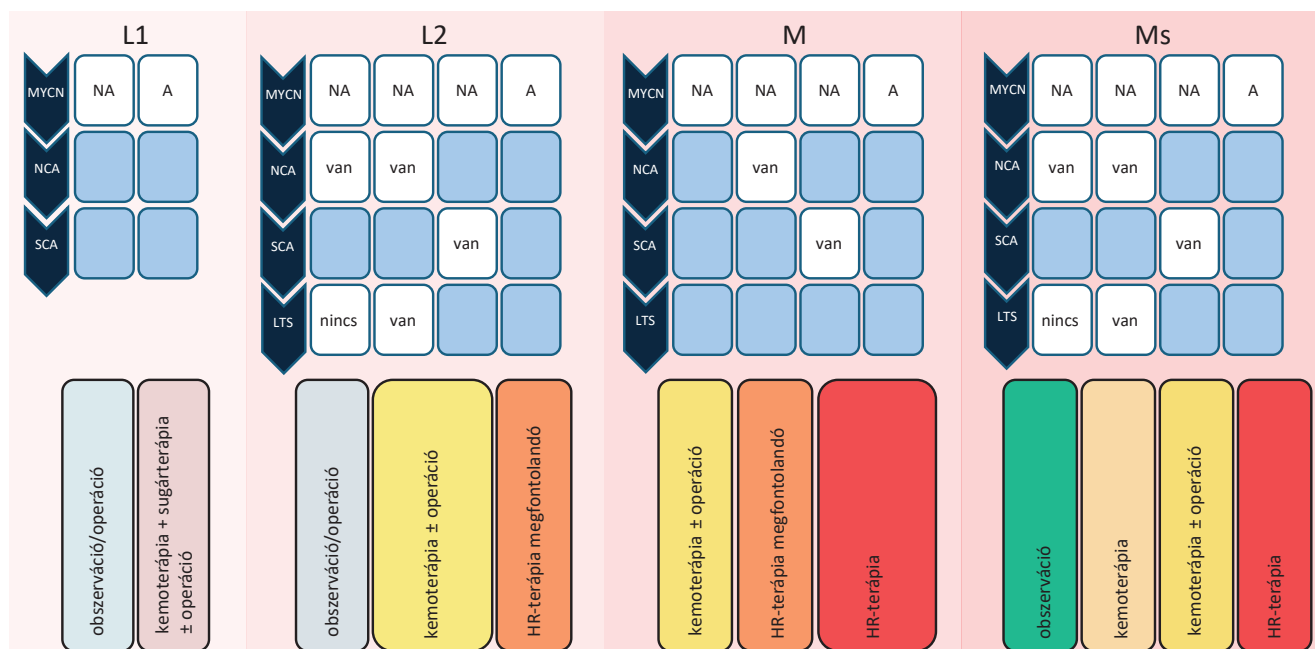
lentétben a *MYCN*-amplifikáció és a tumorok körülbelül 35–45%-ában szinkron jelen lévő 1p-deletio gyakran együtt jár, szintén kedvezőtlen kimenetelt vonva maga után [22]. A nagy rizikójú csoportot alkotó esetek körülbelül 14%-ában jelen van az *ALK* gént érintő szomatikus mutáció, amely a gének közeli elhelyezkedéséből adódóan gyakorta társul az említett *MYCN* gén, illetve a 2-es kromoszóma rövid karjának amplifikációjával. Ennek klinikai relevanciáját az *ALK* géneltéréssel rendelkező páciensek körében ajánlott, kiegészítő terápiás modalitásként alkalmazott *ALK*-gátló kezelések jelentik [23]. Mind a szegmentális, mind a számbeli kromoszómaeltérések gyakorisága kromoszómális instabilitásra utal, melynek kiemelt jelentősége van a neuroblastoma iniciációjában, a betegség progressziójában és prognózisában [24].

A COG (Children's Oncology Group) 2021. évi kockázatbesorolási rendszere az INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) által meghatározott klinikai paramétereket, illetve az egyéb biológiai prognosztikus faktorokat, köztük immáron a szegmentális kromoszómaeltéréseket is figyelembe veszi a rizikóstratifikációban [25], ahogyan azt a 2. ábra szemlélteti. Ennek megfelelően a besorolást – és így a választandó kezelést – a betegség stádiuma és az életet veszélyeztető tünetek megléte mellett kromoszómaeltérések határozzák meg, vagyis a *MYCN*-status, a numerikus és a szegmentális kromoszómaeltérések. E genetikai eltérések meghatározásában a FISH, a G-sávok karyotipizálás

és az MLPA terjedt el a rutindiagnosztikában, ugyanakkor önmagában egyik módszer sem alkalmas minden klinikailag releváns kromoszómaabnormalitás kimutatására. Az optikai genomterképezés olyan új citogenetikai módszer, amellyel a vizsgált minták nagy felbontású, ún. digitális karyotipizálása végezhető el. Az optikai genomterképezés során az ultranagy molekulatömegű (UHMW) DNS-molekulák a teljes genomban átlagosan 5000 bázispáronként megjelenő CTTAAG-szekvencia szintjén fluoreszcens jelölést kapnak. A jelölt molekulák speciálisan kialakított, egyre szűkülő átmérővel rendelkező csatornarendszerben linearizálódnak, majd az optikai rendszer által készült felvételek alapján válik feltérképezhetővé a genom. Az optikai genomterképezés előnye a hagyományos módszerekkel szemben, hogy egy reakcióval meghatározható valamennyi releváns strukturális eltérés a genom teljes szélességében nagy felbontás, ezáltal nagy szenzitivitás mellett. A módszer további előnye, hogy alkalmazása – sok újgenerációs módszerrel szemben – nem igényel bioinformatikai háttérrel [21].

Vascularis anomáliák

A gyermekkori tumorok egyik nagy, diverz csoportját képezik a vascularis anomáliák, amelyek között valódi neoplastikus tumorok és tumorszerű malformációk egyaránt előfordulnak. Az ebbe a betegcsoportba tartozó kórkepek klinikai megjelenése és tünettana rendkívül vál-



2. ábra

A neuroblastoma kezelési protokollját meghatározó genetikai eltérések. A megfelelő terápiás modalitás kiválasztásában döntő faktor a gyermek rizikó-csoportban elfoglalt helye, melyet számos tényező, köztük a daganat stádiuma, az életkor, a betegség során fellépő tünetek, illetve különböző genetikai eltérések egyaránt meghatároznak. Az utóbbiak közül a *MYCN*-amplifikáció jelenléte mellett a numerikus, illetve szegmentális kromoszómaeltérések kimutatása is fontossá vált terápiás konzekvenciájuk miatt. Az ábra az e genetikai eltérések fennállásakor, illetve kombinált előfordulásukban alkalmazott terápiás megközelítéseket szemlélteti a betegség egyes stádiumaiban

A = amplifikált; HR = nagy rizikó; LTS = életveszélyes tünetek; MYCN = v-myc myelocytomatosis-vírussal összefüggő onkogén, neuroblastoma-eredetű; NA = nem amplifikált; NCA = numerikus kromoszómaeltérés; SCA = szegmentális kromoszómaeltérés

tozatos, az apró anyajegyektől a súlyos deformitásokat és kozmetikai problémákat okozó elváltozásokon át az életet veszélyeztető tumorokig terjed [26]. A betegek optimális kezelését nehezítik a változatos szövettani képből és a nem egységes nomenklatúrából adódó pontatlan vagy adott esetben téves diagnózisok. Mára a vascularis tumorokon és a vascularis malformatiókon belül is számos alcsoportot különböztetünk meg, szövettani és klinikai jellemzőiken túl a háttérükben lévő genetikai elváltozások alapján is. A pontos és adott esetben molekuláris genetikai vizsgálattal is támogatott diagnózisnak azért is van nagy szerepe, mert bizonyos mutációk jelenléte esetén felmerülhet célzott kezelés alkalmazása, amely a műtéti kezelés vagy a scleroterapia hasznos kiegészítője vagy éppen alternatívája lehet. A WHO által a vascularis anomáliák közé sorolható entitásokat és a bennük előforduló genetikai eltéréseket a 3. ábra szemlélteti az adott mutációk esetén teoretikusan alkalmazható célzott gátlószerekkel együtt.

A vascularis malformatiók többségében patofiziológiai jelentőség tulajdonítható a RAS/MAPK és a PI3K/AKT jelátviteli útvonalak patogén variációinak, amelyek a leggyakoribb molekuláris célpontot jelentik ezekben a körképekben [27]. Jelenleg mTOR-inhibitorokat [28], PI3K-inhibitorokat, AKT-inhibitorokat [29], MEK-inhibitorokat [30] és VEGF-gátlókat [27] egyaránt alkalmaznak, ugyanakkor több esetben csupán limitált klinikai hatással, aminek oka lehet többek között a 'driver' gén ismerete nélküli kezelés. Érdekes módon az infantilis haemangiómának, amely messze a leggyakoribb vascularis tumor, máig nem ismert 'driver' génmutációja [31].

Ebben az indikációban jelenleg a hormonreceptor-negatív emlőrákok kezelésére törzskönyvezett gátlószer, az alpelizib tűnik a leginkább ígéretesnek [28]. Mára az EPIK-P1 [32] klinikai vizsgálat eredménye alapján az Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (Food and Drug Administration – FDA) engedélyezte az alpelizib alkalmazását a *PIK3CA* gén aktivációjával járó felnőtt- és gyermekkori elváltozások kezelésére. A *PIK3CA* betegségkókozó variációin túl az alpelizib a *TEK*-aktiváló patogén variációk esetén is hatásos, ugyanis az *e* gén által kódolt TIE2-receptor a PI3K/AKT útvonal aktiválásán keresztül működik [27]. Egy, a közelmúltban végzett cseh tanulmány eredményei szerint a *PIK3CA* vagy *TEK* patogén variációra pozitív vascularis anomáliákban minden beteg szignifikáns életminőség-beli javulásról számolt be, illetve radiológiailag a tumorvolumen a *TEK*-variáns eseteiben átlagosan 21%-kal, a *PIK3CA*-variáns eseteiben pedig átlagosan 53%-kal csökkent [33]. A fellépő méretbeli redukció lehetővé teszi a lokális ellátást kisebb anatómiai problémával és komplikációs rátával. Napjainkra a gyermekgyógyászatban is egyre több klinikai tapasztalattal társul a sziroli-muszerápiát felváltó MEK-inhibitor (trametinib)-kezelés, ugyanakkor ebben az indikációban való alkalmazása egyelőre *off-label* (indikáción túli) engedélyhez kötött [34].

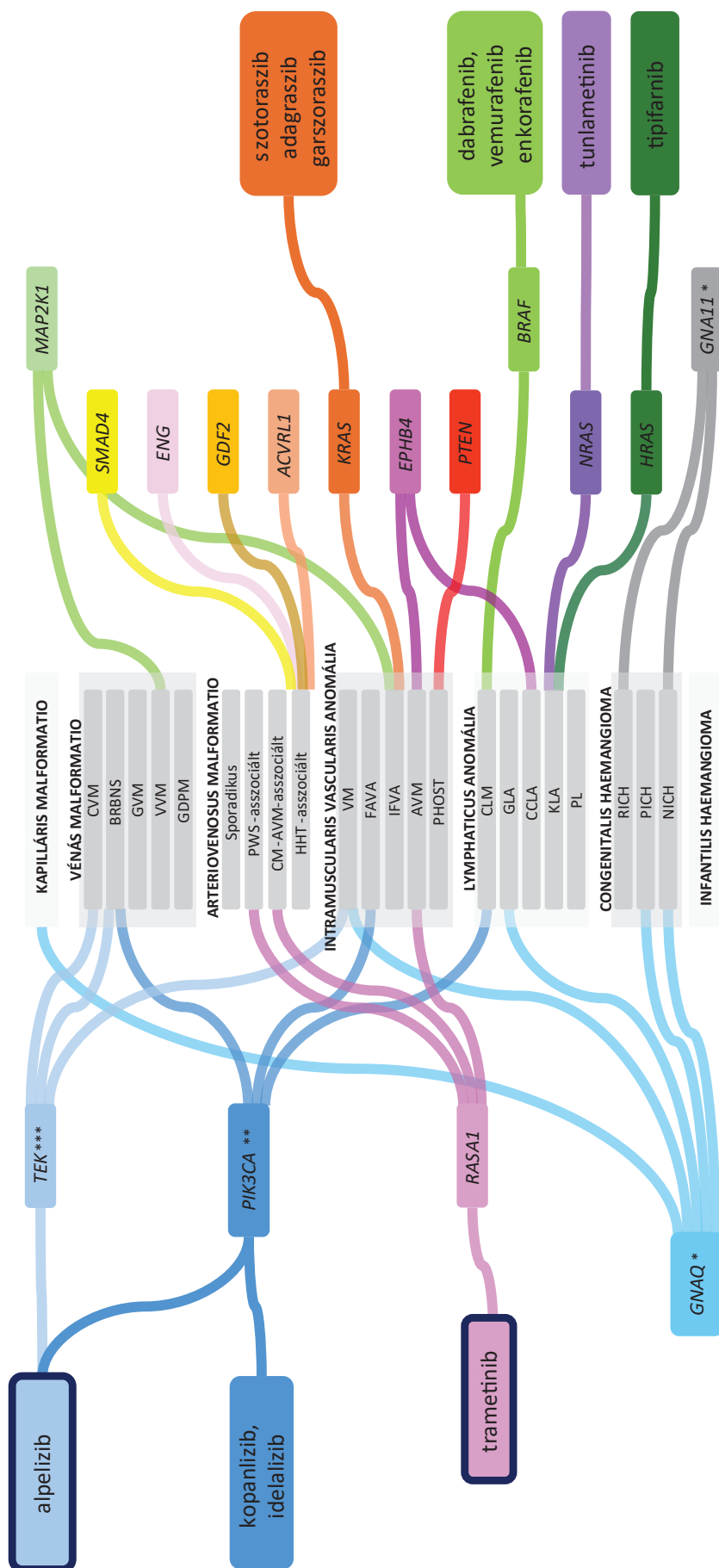
Ahogy az a 4. ábrán is megfigyelhető, egy adott gén szomatikus mutációja számos fenotípus, illetve akár familiáris szindróma megjelenését előidézhetheti. Például a Sturge–Weber-szindróma a *GNAQ* gén szomatikus mozaikmutációja során jön létre ugyanabban az Arg183-pozícióban, mint amelyik az egyszerű kapilláris malformatióban is jelen van. Az érintettség mértéke attól függ, mikor és hol alakul ki a patogén variáns az embriogenezis során [35], de a szindróma klasszikus manifesztációja esetén az arcbőrön naevus flammeus jelenik meg, amely ipsilateralis leptomeningealis angiomával, illetve az ipsilateralis szem choroid haemangiómájával társul.

A vascularis malformatiókhoz társuló familiáris szindrómák felismerésének jelentősége van a terápia megválasztását, valamint a gyermek és a család utánkövetését illetően egyaránt. A legtöbb elváltozás autoszomális domináns öröklődési mintázatot mutat, amelyben az első mutáció csírasejtekkel öröklött, míg a második a szomatikus szerzett mutáció, amely egybevág a Knudson-féle *two-hit* hipotézissel [36]. A familiáris szindrómákban általában öröklött funkcióvesztő mutációk vannak jelen, de előfordulhat szomatikus mozaikaktiváció például a PI3K/mTOR útvonalon, amely általában az embriogenezis során jön létre *de novo* az embrió sejteinek egy részében, mint inkább fogantatáskori öröklött csíravonali eltérés [31]. Mivel – az aktivációval szemben – egy fehérjeinaktiváció számtalan betegségkókozó variáns által végbemehet, az öröklött patogén eltérések nem csoportosulnak mutációs forrópontokba, így rendszerint egyediek az érintett családra nézve. Gyakorta még egy családon belül is szignifikáns fenotípusbeli különbségek lehetnek az expresszió nagy változékonysága miatt, a penetrancia ugyanis általában jelentős [37]. Ezekben az esetekben a szekvenálás nemritkán ismeretlen klinikai jelentőségű variánsokat (variant of uncertain significance – VUS) azonosíthat. Ezen eltérések értékelését klinikai genetikai tanácsadás keretében a négy vagy öt generációra kiterjedő családfa-anamnézis és az ehhez köthető részletes fenotipizálás, az öröklődésmenetnek megfelelően elvégzendő célzott szegregációs vizsgálatok, valamint további kiegészítő funkcionális vizsgálatok segíthetik.

Csíravonalbeli eltérések

A gyermekkori tumorok többségének elsődleges diagnózisa és kezelése a hereditær predispozíciós szindróma vizsgálata nélkül történik ilyen állapotra utaló jelek hiányában. Ugyanakkor a csíravonali patogén variációk talaján kialakult gyermekkori tumorok az összes eset körülbelül 5–10%-át teszik ki [38]. Ez az érték valószínűleg alábecsült, hiszen korábban még nem ismert patogén variánsok és különböző génvariánsok kölcsönhatásai szintén szerepet játszanak az egyes szindrómák kialakulásában.

Csíravonalbeli eltérés jelenlétének gyanúja felmerül, amennyiben több, egymástól független primer tumor, szokatlan vagy ritka tumortípus, illetve bilaterálisan meg-



3. ábra

A vascularis anomáliákban halmozódó génmutációk és a társult predispozíciós szindrómák. Az ábra a gyermekkori tumorok WHO-klasszifikációja által meghatározott szubtypusokat ismerteti, társítva őket az ezekben előforduló genetikai eltérésekkel, illetve az adott esetben alkalmazható célzott terápiás gyógyszerrel. Ezek között a vastag szegéllyel jelölt gyógyszerek *off-label* használatát biztosítják a vascularis anomáliák kezelésében is. Csillaggal a gén csiravonalbeli patogén variációja esetén fennálló tumorpredispozíciós szindrómákat jelöltük

AVM = arteriovenosus malformatio; BRBNS = blue rubber bleb naevus syndrome; CCLA = central conducting lymphatic anomaly; CLM = Chiari-malformatio; CM-AVM = kapillaris malformatio – arteriovenosus malformatio; CVM = közönséges vénás malformatio; FAVA = fibroadiposus vascularis anomalia; GDPM = Bockenheimer-féle diffúz phelebectasia; GLA = közönséges lymphaticus anomalia; GVM = glomovenosus malformatio; HHT = hereditär haemorrhagias teleangiectasia; IFVA = intramuscularis gyors áramlasi vascularis anomalia; KLA = Kaposiform lymphangiomatosis; NICH = nem visszatejldő congenitalis haemangioma; PHOST = PTEN-mutált lágyrészhemangioma; PICH = részben visszatejldő congenitalis haemangioma; PL = primer lymphoedema; PWS = Parkes-Weber-szindróma; RICH = gyorsan visszatejldő congenitalis haemangioma; VM = vénás malformatio; VVM = verrucosus vénás malformatio

*Sturge-Weber-szindróma

**CLOVES (congenitalis lipomatous túlnövés, vascularis malformatio, epidermalis naevus, spinalis/skeletalis anomaliák/scoliosis) szindróma, Klippel-Trenaunay-szindróma, megalencephalia-kapillaris malformatio szindróma

jelenő daganat észlelhető. A várttól eltérő klinikai lefolyás vagy a szokatlan terápiarezisztencia is figyelmeztető jel lehet. Számos malignus tumor, köztük a botryoid típusú rhabdomyosarcoma [39], a rhabdoid tumor [40], illetve a pleuropulmonalis blastoma [41] mutat erős korrelációt genetikai predispozícióval. Emellett több benignus tumor, mint a paraganglioma vagy a schwannoma, gyakorta csírvonalbeli genetikai eltérések talaján alakul ki. Előfordulhat, hogy specifikus fizikális jellegzetességek, köztük bőrtünetek, szemet és fület érintő fejlődési rendellenességek, ajak- és szájpadahasadékok, valamint a vérképző rendszer érintettségéből adódó cytopeniák, illetve immundeficienciák társulhatnak predispozíciós szindrómával [42]. Az 1-es típusú neurofibromatosis, amely ennek a betegségecsoportnak a leggyakoribb tagja, számos tumoros manifesztációval társulhat. A plexiform neurofibromán túl megfigyelhető extracranialis manifesztációként a rhabdomyosarcoma, a juvenilis xanthogranulomatosis, illetve a neuroblastoma [43–45]. Ebből következik, hogy a részletes anamnéziszfelvétel – beleértve a hematológiai betegségek, a súlyos vagy visszatérő infekciók előfordulásának felmérését –, illetve a fizikális status pontos rögzítése a gyermekek orvosi kivizsgálásának alapját kell, hogy képezze [46]. Bármilyen szokatlan eltérés észlelése esetén tanácsos részletes családi anamnézis felvételét kezdeményezni, különös tekintettel olyan családokra, ahol több mint egy gyermek esetében fordult elő hasonló vagy azonos típusú malignitás. Fontos egy interdiszciplináris team, köztük a témában jártas klinikus, genetikus, illetve patológus bevonása, a szükséges molekuláris genetikai vizsgálatok mielőbbi megkezdése érdekében [47].

Napjainkban egyre gyakrabban a tumor molekuláris patológiai vizsgálata kapcsán merül fel először gyanú csírvonalbeli eltérés jelenlétére, hiszen ezek gyakorta karakterisztikus genetikai vagy hisztopatológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A csírvonalbeli genetikai eltérések 70–80%-a *de novo* eltérés, és csupán 20–30%-uk öröklött. *De novo* eltérés gyakori Li–Fraumeni-szindrómában (*TP53*), rhabdoidtumor-predispozícióban (*SMARCB1*), míg a familiáris eredet gyakoribb retinoblastomában (*RBI*) és Lynch-szindrómában (*MLH1*, *MSH2*), foszfát- és tenzinhomológ (*PTEN*) hamartomatumor-szindrómában, illetve *DICER1* tumorpredispozícióban. Jellemző a tumorsuppresszor gének heterozigóta érintettsége esetén az 50%-os variáns allélfrekvencia és az adott gént érintő *second hit*-en keresztül létrejövő heterozigótaság elvesztése. A nagy TMB szintén utalhat csírvonalbeli *mismatch repair* deficienciára, ilyen esetben az *MSH2* és *MLH1* gének vizsgálandók. További csírvonalbeli eltérésre utaló mintázat a kromoptízis, amely Li–Fraumeni-szindrómát jelezhet [48]. A leggyakoribb tumorsuppresszor és onkogének alterációi által létrehozott tumorszindrómák alapos genetikai gyanúja felmerülhet a hazánkban rutinszerűen alkalmazott génpanelvizsgálatok alkalmazásával. Ugyanakkor a hagyományos szekvenálási panelek használatának egyik limitációja, hogy az esetek

egy részében a fenotípus hátterében csupán exomszekvenálás (exome sequencing) képes kimutatni a genetikai eltérést, de a legnagyobb szenzitivitás a genomszekvenálás (genome sequencing) és az RNS-szekvenálás kombinálásával érhető el [49]. Kiemelendő a gyermek és a család genetikai tanácsadás keretében történő tájékoztatása még a genetikai vizsgálat kezdeményezése előtt, továbbá hogy az eredmények értékelése interdiszciplináris *tumor board* felügyeletével történjék.

A csírvonalbeli eltérésekkel asszociált daganatok felismerése fontos a megfelelő terápiás modalitás megválasztását illetően is. DNS-hibajavító enzimeket érintő patogén variációk jelenléte esetén a standard dóziszú kemoterápia alkalmazásakor is fokozott toxicitással, illetve fertőzésrizikóval kell számolni. Figyelembe kell venni továbbá a sugárterápia indukálta másodlagos malignus tumorok kialakulásának nagyobb esélyét, főleg Li–Fraumeni-szindrómával, illetve Gorlin–Goltz-szindrómával diagnosztizált gyermekek esetében [50]. Mindezenfelül eltérő lehet a terápiás hatékonyság, például *mismatch repair* deficienciában, ahol ebből adódóan az immunellenőrzőpont-gátló gyógyszerek hatásosak lehetnek [51]. E betegek esetében kiemelt jelentőségű a tapasztalt toxicitás, illetve a terápiás válasz ismételt értékelése és a további terápia ezek alapján történő megtervezése [47].

Megbeszélés

Magyarországon a gyermekkori extracranialis szolid tumorok esetében egyre inkább elterjedt a komprehenzív genomikus profilozás (comprehensive genomic profiling – CGP), amely több száz gén szimultán analizisét teszi lehetővé. A CGP-vizsgálatot közfinanszírozott formában a hazai orvosi egyetemek patológiai intézetei, illetve az Országos Onkológiai Intézet végezhet a hetente összeülő Országos Molekuláris Tumor Board engedélyéhez kötötten. A vizsgálat elvégzése olyan betegeknél javasolt: 1) akiknél a standard kezelések alkalmazásától nem várható terápiás siker; 2) akiknél ritkák a visszatérő genetikai eltérések, amelyek célzott vizsgálattal kimutathatók lennének; 3) akik az onkológiai alapbetegségét leszámítva jó fizikális statusban vannak, így sikeres kezelés esetén hosszú várható túlélésre lehet számítani. Ezek a feltételek ebben a betegcsoportban gyakran teljesülnek, így a vizsgálat nagy arányban engedélyezett.

A CGP-vizsgálattal azonosított terápiás célpontra adható gyógyszerek – a számos ritka entitásból kifolyólag – jellemzően nincsenek az adott diagnózisban törzskönyvezve, így ezek felhasználása jellemzően *off-label* engedélyhez kötött, amelyhez csatolni kell a gyógyszer indikációját jelentő molekuláris patológiai leletet. Ebből adódóan e leletek fontos része a célozható laesiókra vonatkozó terápiás lehetőségek listázása és az eltéréseknek az adott készítmények hatásosságára vonatkozó prediktív értéke. Hazánkban a CGP-vizsgálatot a leginkább az *Illumina Trusight Oncology 500* paneljével végzik, amely 523 gén esetében egynukleotid-variációk, insertiók, de-

letiók és kópiaszám-eltérések mellett 55 gén fúzióinak kimutatására is alkalmas. Az utóbbi esetben a módszer a vizsgált gének fúziós partnerének azonosítását akkor is lehetővé teszi, ha a partner gén nem szerepel a panelben. A nagyszámú vizsgált gén lehetőséget ad továbbá MSI, TMB és homolog rekombinációs hiány (homologous recombination deficiency – HRD) meghatározására is. A gyermekkori extracranialis szolid tumorokban – a heterogén genetikai háttér miatt – ennek a vizsgálatnak nagy jelentősége van, és bizonyos esetekben standard terápiával rendkívül rossz prognózisú betegségekben is teljes remisszió érhető el célzott kezeléssel, amelynek indikációját az adott entitásban korábban le nem írt eltérés is jelentheti, ahogyan azt a munkacsoportunk által a közel-múltban leírt és fent már említett, *NTRK*-fúziót hordozó angiosarcomás gyermek esete szemlélteti [10].

A CGP-vizsgálattal ebben a betegcsoportban különböző vizsgálatok alapján az esetek körülbelül 60%-ában azonosíthatók célozható eltérések, ugyanakkor célzott terápiát ténylegesen csupán a betegek 10–15%-a kap. Ennek oka a legtöbbször az, hogy konvencionális terápiával (kemoterápiával, műtéttel és sugárkezeléssel) az esetek nagy része jól kezelhető [52]. A CGP olyan variánsokra is fényt deríthet, amelyek gyógyszer-rezisztenciát jelezhetnek előre. Ezt tekintetbe kell venni a célzott terápia hatóanyag-választásakor adott gyógyszer-csoportokban, így növelve a terápia hatékonyságát, csökkentve a rezisztenciámutatók kiszelektálódását és a felesleges gyógyszer-váltásokat. A CGP-vizsgálat elvégzésének időzítésére nincsenek protokollok, még nem tisztázott az indikációk egységesítése. Tekintve, hogy számos esetben a tumor jól kezelhető a konvencionális kezelésekkel, felmerülhet a kérdés, hogy szükséges-e a CGP-vizsgálat. Klinikailag az optimális terápiás stratégia megalkotásához fontos már a diagnosztikus mintából feltérképezni a célozható genetikai eltérések jelenlétét. Ugyanakkor a klonális evolúció ismeretében minden kezelési vonal előtt friss mintából lenne optimális a CGP-vizsgálat elvégzése a hatékony célzott kezelés szempontjából. Ezen egymással ellentétes klinikai és tumorbiológiai szempontok tekintetében még nincsenek szakmai iránymutatások.

A gyermekkori extracranialis szolid tumorok patológiai és molekuláris diagnosztikája a közeljövőben várhatóan csak egyre komplexebb lesz, ami segíti a diagnózis megbízhatóságát és a beteg számára optimális terápia választását. Különösen ritka, hagyományos kezeléssel rossz prognózisú betegségek esetében van óriási jelentősége az új terápiás célpontok felismerésének, a célzott kezelések alkalmazásának. A csírvonal genetikai hátterének ismerete segíthet a későbbi daganatos betegségek megelőzésében, korai felismerésében. Ugyanakkor a gyermek és családja számára jelentős pszichés terhelést is okozhat, ezért a vizsgálat előtt ennek lehetséges előnyeiről és hátrányairól a családot részletesen fel kell világosítani. Hosszabb távon a tumorban jelen lévő szomatikus mutációk, valamint mindezek tér- és időbeli komplexitásának feltárása magában rejti a betegcsoport minél

hatékonyabb gyógyításának ígérését, ehhez azonban szükség lehet az epigenetikai és génexpressziós változások feltérképezésére is [53].

Anyagi támogatás: A közlemény megírásához kapcsolódó munkát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal – NKFIH – PD_22 143297. számú pályázata támogatta.

Szerzői munkamegosztás: K. R.: A közlemény szerkesztésének megtervezése. H. J. H., K. J. M., B. G., B. A., Cs. L., D. Z., H. E., Cs. M., Sz. S., I. L., G. M., B. E., K. Á. F., D. K. és K. R.: A kézirat elkészítése. A közlemény végleges változatát valamennyi szerző elolvasva és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek a közleményhez kapcsolódó érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Garami M, Jakab Zs. National Childhood Cancer Registry. [Nemzeti Gyermekonkológiai Regiszter.] Orv Hetil. 2024; 165: 933–943. [Hungarian]
- [2] Collignon C, Carton M, Brisse HJ, et al. Soft tissue sarcoma in children, adolescents and young adults: Outcomes according to compliance with international initial care guidelines. Eur J Surg Oncol. 2020; 46: 1277–1286.
- [3] Board. WCOTE. Paediatric tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2022.
- [4] Barr FG. Gene fusions involving PAX and FOX family members in alveolar rhabdomyosarcoma. Oncogene 2001; 20: 5736–5746.
- [5] Statz-Geary K, Elliott A, Bialick S, et al. DNA damage repair pathway alterations and immune landscape differences in pediatric/adolescent, young adult (AYA) and adult sarcomas. Cancers (Basel) 2025; 17: 1962.
- [6] Marchetti A, Ferro B, Pasciuto MP, et al. *NTRK* gene fusions in solid tumors: agnostic relevance, prevalence and diagnostic strategies. Pathologica 2022; 114: 199–216.
- [7] Zhao X, Kotch C, Fox E, et al. *NTRK* fusions identified in pediatric tumors: the frequency, fusion partners, and clinical outcome. JCO Precis Oncol. 2021; 5: 204–214.
- [8] Laetsch TW, Voss S, Ludwig K, et al. Larotrectinib for newly diagnosed infantile fibrosarcoma and other pediatric *NTRK* fusion-positive solid tumors (Children's Oncology Group ADVL1823). J Clin Oncol. 2025; 43: 1188–1197.
- [9] Shulman DS, DuBois SG. The evolving diagnostic and treatment landscape of *NTRK*-fusion-driven pediatric cancers. Paediatr Drugs 2020; 22: 189–197.
- [10] Cervi C, Sápi Z, Bedics G, et al. Case report: Complete and durable response to larotrectinib (*TRK* inhibitor) in an infant diagnosed with angiosarcoma harbouring a *KHDRBS1-NTRK3* fusion gene. Front Oncol. 2023; 13: 999810.
- [11] Hechtman JF. *NTRK* insights: best practices for pathologists. Mod Pathol. 2022; 35: 298–305.
- [12] Choi JH. Inflammatory myofibroblastic tumor: an updated review. Cancers (Basel) 2025; 17: 1327.
- [13] Theilen TM, Soerensen J, Bochennek K, et al. Crizotinib in *ALK*⁺ inflammatory myofibroblastic tumors. Current experience and future perspectives. Pediatric Blood Cancer 2018; 65: e26920.

- [14] Felkai L, Bánusz R, Kovalszky I, et al. The presence of ALK alterations and clinical relevance of crizotinib treatment in pediatric solid tumors. *Pathol Oncol Res.* 2019; 25: 217–224.
- [15] Dagogo-Jack I, Shaw AT. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15: 81–94.
- [16] Ibragimova MK, Tsyganov MM, Litviakov NV. Natural and chemotherapy-induced clonal evolution of tumors. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82: 413–425.
- [17] Kiss R, Alpár D, Gángó A, et al. Spatial clonal evolution leading to ibrutinib resistance and disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019; 104: e38–e41.
- [18] Nagy Á, Bátai B, Kiss L, et al. Parallel testing of liquid biopsy (ctDNA) and tissue biopsy samples reveals a higher frequency of EZH2 mutations in follicular lymphoma. *J Intern Med.* 2023; 294: 295–313.
- [19] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369: 2106–2120.
- [20] Gilitsch A, Vojcek Á, Mezősi E, et al. 131-I-meta-iodo-benzylguanidine therapy in childhood neuroblastoma First experiences in Hungary. [Gyermekekori neuroblastoma kezelésében alkalmazott 131-I-meta-jodo-benzil-guanidin terápia. Első hazai tapasztalatok.] *Orv Hetil.* 2023; 164: 1550–1555. [Hungarian]
- [21] Barford RG, Whittle E, Weir L, et al. Use of optical genome mapping to detect structural [variants in neuroblastoma. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 5233.
- [22] Villamón E, Berbegall AP, Piqueras M, et al. Genetic instability and intratumoral heterogeneity in neuroblastoma with MYCN amplification plus 11q deletion. *PLoS ONE* 2013; 8: e53740.
- [23] Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078.
- [24] Ognibene M, De Marco P, Amoroso L, et al. Neuroblastoma patients' outcome and chromosomal instability. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 15514.
- [25] Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, et al. Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2021; 39: 3229–3241.
- [26] Kunitomo K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA classification of vascular anomalies and molecular biology. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 2358.
- [27] Van Damme A, Seront E, Dekeuleeneer V, et al. New and emerging targeted therapies for vascular malformations. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21: 657–668.
- [28] López Gutiérrez JC, Lizarraga R, Delgado C, et al. Alpelisib treatment for genital vascular malformation in a patient with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal anomalies and/or scoliosis (CLOVES) syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019; 32: 648–650.
- [29] Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018; 558: 540–546. Erratum: *Nature* 2019; 568(7752): E6.
- [30] Du Z, Zheng J, Zhang Z, et al. Review of the endothelial pathogenic mechanism of TIE2-related venous malformation. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017; 5: 740–748.
- [31] Setty BA, Wusik K, Hammill AM. How we approach genetics in the diagnosis and management of vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69: e29320.
- [32] Canaud G, López Gutiérrez J, Irvine A, et al. LBA23 EPIK-P1: Retrospective chart review study of patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum who have received alpelisib as part of a compassionate use programme. *Ann Oncol.* 2021; 32: S1297.
- [33] Sterba M, Pokorna P, Faberova R, et al. Targeted treatment of severe vascular malformations harboring PIK3CA and TEK mutations with alpelisib is highly effective with limited toxicity. *Sci Rep.* 2023; 13: 10499.
- [34] Ng AT, Tower RL, Drolet BA. Targeted treatment of vascular anomalies. *Int J Womens Dermatol.* 2021; 7: 636–639.
- [35] Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, et al. Sturge–Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1971–1979.
- [36] Snellings DA, Gallione CJ, Clark DS, et al. Somatic mutations in vascular malformations of hereditary hemorrhagic telangiectasia result in bi-allelic loss of ENG or ACVRL1. *Am J Hum Genet.* 2019; 105: 894–906.
- [37] Setty BA, Jinesh GG, Arnold M, et al. The genomic landscape of undifferentiated embryonal sarcoma of the liver is typified by C19MC structural rearrangement and overexpression combined with TP53 mutation or loss. *PLoS Genet.* 2020; 16: e1008642.
- [38] Gröbner SN, Worst BC, Weischenfeldt J, et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018; 555: 321–327.
- [39] Hettmer S, Archer NM, Somers GR, et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in TP53 germline mutation carriers. *Cancer* 2014; 120: 1068–1075.
- [40] Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, et al. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al. (eds.) *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle, Seattle, WA, 1993.
- [41] Hill DA, Ivanovich J, Priest JR, et al. DICER1 mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325: 965.
- [42] Jongmans MC, Loeffen JL, Waanders E, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: an easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet.* 2016; 59: 116–125.
- [43] Castle AM, Empringham B, Pinto LM, et al. Rhabdomyosarcoma as the first presentation in neurofibromatosis type 1: case series and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2023; 40: 506–515.
- [44] Cai J, Jacob S, Kurupi R, et al. High-risk neuroblastoma with NF1 loss of function is targetable using SHP2 inhibition. *Cell Rep.* 2022; 40: 111095.
- [45] Karajannis MA, Ferner RE. Neurofibromatosis-related tumors: emerging biology and therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 26–33.
- [46] Diets IJ, Waanders E, Ligtenberg MJ, et al. High yield of pathogenic germline mutations causative or likely causative of the cancer phenotype in selected children with cancer. *Clin Cancer Res.* 2018; 24: 1594–1603.
- [47] Kuhlen M, Wiczorek D, Siebert R, et al. How I approach hereditary cancer predisposition in a child with cancer? *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66: e27916.
- [48] Kim JW. Germline variants in pediatric cancer: based on oncogenic pathways. *J Korean Neurosurg Soc.* 2025; 68: 350–359.
- [49] Rusch M, Nakitandwe J, Shurtleff S, et al. Clinical cancer genomic profiling by three-platform sequencing of whole genome, whole exome and transcriptome. *Nat Commun.* 2018; 9: 3962.
- [50] Sherborne AL, Laverne V, Yu K, et al. Somatic and germline TP53 alterations in second malignant neoplasms from pediatric cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 1852–1861.
- [51] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2509–2520.
- [52] Ecker J, Selt F, Sturm D, et al. Molecular diagnostics enables detection of actionable targets: the Pediatric Targeted Therapy 2.0 registry. *Eur J Cancer* 2023; 180: 71–84. Erratum: *Eur J Cancer* 2023; 180: 71–84.
- [53] Cao J, Li C, Cui Z, et al. Spatial transcriptomics: a powerful tool in disease understanding and drug discovery. *Theranostics* 2024; 14: 2946–2968.

(Kiss Richárd dr.,
Budapest, Üllői út 26., 1085
e-mail: kiss.richard@semmelweis.hu)