

Úloha patológa v biologickej liečbe zhubných nádorových ochorení

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.^{1,2}

¹ Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice v Martine

² Martinské bioptické centrum, s.r.o., Martin

Cieľom predloženého článku je sumarizácia možností a úloh modernej patológie pri analýze biopticky vyšetřovaného nádorového tkaniva v rámci rozhodovania o voľbe jeho príslušnej cieľovej biologickej liečby. Základom je samotná diagnóza a určenie typu nádoru, ako nevyhnutná podmienka analyzovania príslušnej proteínovej alebo génovej štruktúry, ktorá môže byť cieľom („cieľovou štruktúrou“) biologickej liečby. V práci sa uvádza prehľad metodických možností molekulo-biologickej analýzy aj vo formalíne fixovaného a v parafíne zaliateho tkaniva, ako aj prehľad potenciálnych „cieľových štruktúr“ najčastejšie analyzovaných skupín nádorov s uvedením príkladov národných centralizovaných programov týchto vyšetření v Slovenskej republike.

Ľúčové slová: typizácia nádoru, cieľná biologická liečba, molekulová patológia, centralizované programy diagnostiky nádorových ochorení.

The pathologist's contribution for a targeted biological therapy of neoplastic disorders

The aim of the review article is to summarize the possibilities and duties of the modern pathology by analyzing the bioptically examined tumor tissue within a process of consideration of an appropriate targeted therapy. The adequate and precise diagnosis and typing of the tumor seems to be the first step of this process, followed by analyses of the protein or gene structures, which are considered to represent possible targets of the therapy. The methodological possibilities of molecular biological analysis of the formalin-fixed and paraffin-embedded tumor tissue are reviewed, together with an overview of the potential targets of the selected and most commonly analyzed cancers. Also the examples of the national centralized programmes of these examinations in Slovakia are referred.

Key words: typing of the tumor, targeted biological therapy, molecular pathology, centralized programs of the diagnosis of neoplastic disorders.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (1): 8–11

Úvod

Biologická liečba dnes nachádza uplatnenie pri liečbe nádorových ochorení, ako aj niektorých iných systémových najmä imunopatologických alebo zápalových ochorení. Hoci ambíciou tohto článku nemôže byť extenzívny výklad pojmu *biologická liečba*, tak diskusia o úlohe patológa pri jej aplikácii si žiada aspoň stručné úvodné vyjadrenie k tomuto pojmu z pohľadu patológa.

V onkológii sa pod pojmom biologická liečba (odhliadnuc od imunoterapie) rozumejú najmä postupy tzv. cieľovej protinádorovej (biologickej) liečby. Pokroky v poznaní biológie a molekulovej biológie, najmä procesov kontroly rastu, delenia a diferenciácie buniek ľudského tela totiž umožnili spoznať detailne signálne dráhy týchto procesov. Dnes je už pomerne dobre známe, aké zmeny cieľových signálnych dráh, alebo ich súčastí nastávajú v procese neoplastickej transformácie. Tak možno identifikovať potenciálne molekulové ciele v nádorovej bunke, zasiahnutím ktorých by malo byť možné kontrolovať jej rast, proliferáciu, výživu a pod. Cieľná liečba by tak mala selektívne zasiahnuť do patogenézy nádorovej choroby a účinkovať len na nádorové a nie na ostatné bunky tela, čo je spojené s očakávaním vyššieho účinku a zníženia toxicity protinádorovej liečby (1). Keďže dnes sa táto terapia

uplatňuje aj v slovenskej onkologickej praxi (1 – 3), tak sú oprávnené kladené aj nám, patológom, nové otázky: aká je úloha patológa v procese indikovania cieľovej biologickej liečby, aké metodické možnosti má dnešná patológia k dispozícii na riešenie týchto problémov a aký je súčasný prínos modernej patológie na Slovensku v tejto oblasti? V ďalšom sa pokúsime na tieto otázky stručne odpovedať.

Úloha patológa v procese indikovania cieľovej biologickej liečby nádorových ochorení

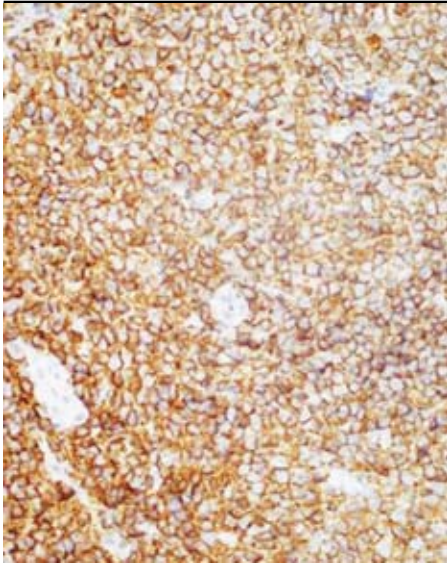
Vo všeobecnosti sa zdá, že hlavnou úlohou patológa by malo byť splniť žiadosť onkológa, podľa ktorej použitie cieľovej liečby je pri niektorých diagnózach podmienené *dôkazom „cieľovej štruktúry“ (molekuly a pod.) v nádorovom tkanive (bunke) konkrétneho pacienta* (1). Patológ sa tak stáva súčasťou širšieho tímu odborníkov a súčasťou práce patológa sa okrem „samozrejmej“ diagnostiky stalo aj stanovovanie biologicky a klinicky relevantných nielen prognostických, ale aj terapeuticky prediktívnych faktorov priamo v nádorovom tkanive (bunke).

V bioptickej diagnostickej patológii však v prvom rade vždy ide najprv o *stanovenie správnej diagnózy*, t. j. v prípade nádorového ochorenia

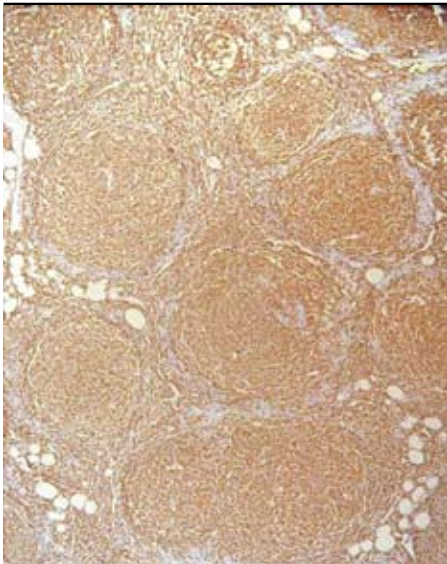
o *určenie typu, resp. podtypu nádoru*, prípadne ďalších parametrov (grading a staging). Nejde tu len o to, že správna diagnóza je *conditio sine qua non* pre liečbu každého ochorenia a nádorového obzvlášť. Dôkaz „cieľovej štruktúry“ v nádorovej bunke nie je možný bez splnenia prvotnej požiadavky správnej typizácie, resp. subtypizácie nádoru. Aj preto je dôležitý *proces štandardizácie a centralizácie bioptickej diagnostiky* vybraných nádorových ochorení, či už pre ich relatívnu zriedkavosť, alebo jednoducho pre potrebu verifikácie danej diagnózy konzultačným vyšetřením (tzv. „druhým čítaním“). Tu možno uviesť niekoľko príkladov dokumentujúcich, že správna typizácia nádoru je prvým krokom, ktorý musí predchádzať analýze (dôkazu) cieľovej štruktúry, pričom neraz umožní aj prejedukovať jej výsledok. Tak napr.:

- CD20 antigén je ubikvitárnym antigénom viac ako 95 % NHL B-pôvodu a úspešne sa využíva ako cieľ biologickej liečby CD20 pozitívnych lymfómov (4). Avšak dôkaz expresie antigénu CD20 na nádorovej bunke imunohistochemicky, alebo prietokovou cytometriou je súčasťou stanovenia diagnózy (obrázok 1 – 2) a súčasne aj odlišenia nádorov T-, resp. NK pôvodu,
- dysregulácia signálnej dráhy JAK je významným faktorom Ph1 negatívnych myeloprolifera-

Obrázok 1. Pozitivita CD20 antigénu v difúznom veľkobunkovom lymfóme.



Obrázok 2. Pozitivita CD20 antigénu vo folikulovom lymfóme.



ratívnych neoplázií. Preto verifikácia diagnózy týchto nádorov v biopsii kostnej drene v súlade s princípmi ich klasifikácie podľa WHO z r. 2008 (5) je podmienkou indikovania analýzy mutácií JAK2 V617F, prípadne JAK2 exon12, event. aj MPL W515L v rámci procesu zvažovania aplikácie biologickej liečby (6, 7),

- bioptická diagnostika metastázy karcinómu, napr. v lymfatickej uzline sa neraz uskutočňuje v čase, keď primárny nádor ešte nie je diagnostikovaný, alebo jeho diagnóza je len na úrovni podozrenia. Dôkladný rozbor morfológie nádoru, podporený imunohistochemickou analýzou (napr. expresie cytokeratínových filament, TTF1, CDX2 a i. antigénov) umožní identifikovať pôvod nádoru (napr. v kolorektálnej oblasti, pľúcach, obličke, prsnej žľaze a pod.) a podľa toho zvažovať aj prípadnú biologickú liečbu primárneho nádoru,

Tabuľka 1. Stručný prehľad hlavných objektov biologickej, resp. cielej liečby nádorov.

Zameranie na	Mechanizmy pôsobenia cielej liečby
imunitný systém: - lokálne, - alebo systémovo - tzv. nové ciele v bunke nádoru, napr.: - rastové faktory a ich receptory - proteínové kinázy - deaktivácia inhibítorov apoptotických faktorov, - inhibícia „heat shock“ proteínu - tzv. nové ciele v bunkách mikroprostredia (strome) nádoru, napr.: - vaskulárne endotelové faktory a ich receptory, - receptory rastového faktora fibroblastov a i.	stimulácia lokálnej alebo celkovej imunologickej odpovede organizmu na vznik nádoru, alebo navodenie (obnovenie porušenej) imunitnej reakcie proti nádorovým bunkám s cieľom zábrany vzniku recidívy blokovanie signálnej cesty: a) buď v nádorovej bunke, b) alebo v endotelovej bunke cievy, c) alebo v stromálnej komponente nádoru.
inhibíciu DAC (deacetylázy) v nádorovej bunke	účinnok na epigenetickú reguláciu, príp. aj na mnohočetné onkogénne signálne dráhy
blokovanie (CD) antigénov nádorových buniek pomocou monoklonálnych protilátok	inhibícia rastu a šírenia buniek nádoru väzbou na vysoko špecializované ciele
somatostatínové receptory	inhibícia rastu a proliferácie nádorových buniek blokovaním receptorov somatostatínu
viaceré signálne dráhy (najmä na tzv. nové ciele) v nádorovej bunke súčasne	súčasná inhibícia dvoch (duálna inhibícia) alebo viacerých signálnych dráh

- nález pozitívneho HER2 stavu možno očakávať v cca 1/4 prípadov ductálneho invazívneho karcinómu prsníka, najmä G2, resp. G3, ale je nepravdepodobný v lobulárnom invazívnom a medulárnom karcinóme. To isté platí pre žalúdočný karcinóm, keď pozitivita HER2 je častejšia v nádoroch gastroezofageálnej junkcie, pričom sa vyskytuje až v 30 % intestinálneho a cca 5 – 15 % zmiešaného a difúzneho typu, ale je nepravdepodobná v karcinóme z prstencovitých buniek (8),

- pátranie po dôkaze aktivujúcej mutácie EGFR génu (2, 9) alebo prítomnosti fúzneho génu EML4-ALK génu (10) v pľúcnom karcinóme vyžaduje splniť najprv podmienku diagnózy karcinómu nemalobunkového typu,
- požiadavka na určenie typu mutácie v nádore typu gastrointestinálneho stromálneho nádoru (GIST-u) sa môže splniť až po verifikácii diagnózy GIST-u a diferenciálno-diagnostického odlíšenia iných nádorov GITu.

Určovanie „cielej štruktúry“ je súčasťou analýzy tkaniva, ktoré v rámci bioptického vyšetrenia máme „v rukách“ my, patológovia. Záleží len od nás, či túto príležitosť v tímovej spolupráci s ďalšími špecialistami vieme využiť v prospech pacienta. Identifikácia „cielej štruktúry“ sa tak stáva súčasťou analýzy bioptického materiálu, alebo nasleduje po stanovení biptickej diagnózy. Závisí to od cieľa, ktorý je potrebné identifikovať, resp. od metódy určovania jeho stavu, ktorú použijeme. Cielená liečba nádorov môže ovplyvňovať rôzne bunkové a tkanivové prostredia nádoru, napr. pôsobiť na (pozri aj tabuľku 1):

I. rast, proliferáciu a prežívanie nádorových buniek

– táto napriek mnohorakosti rastových a proliferáčnych mechanizmov v zásade ovplyvňuje rovnaké patogenetické cesty kancerogenézy, buď niektoré z nich alebo súčasne viaceré či všetky z nich. Sú to najmä:

- I.1. zvýšená apoptóza,
- I.2. zníženie rastovej aktivity buniek nádoru,
- I.3. skrátenie prežívania nádorových buniek,
- I.4. znížený stupeň invazivity nádorových buniek a schopnosti ich metastázovania.

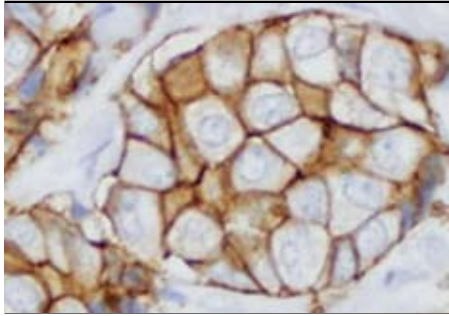
II. rast a proliferáciu iných bunkových procesov tkanivového mikroprostredia nádoru, resp. procesov prebiehajúcich v stróme nádoru, ako napr.:

- II.1. angiogénu, t. j. rast a proliferáciu endotelových buniek v nádore (t. j. nenádorových buniek v nádore) s predpokladom obmedzenia prísunu živín do nádoru pri blokovaní cievnnej proliferácie v jeho stróme. Mechanizmy účinky zahŕňajú blok endotelového rastového faktora a jeho receptorov, integrínov, endotelínov a ďalších proteínov potrebných pre adhérenciu nádorových buniek a ich metastázovanie (2).
- II.2. signalizáciu medzi mikroprostredím a nádorovými bunkami, receptory rastového faktora fibroblastov a pod.

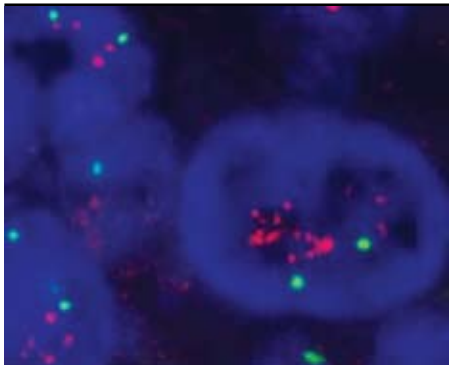
Metódy, ktoré má súčasná moderná patológia k dispozícii a interpretácia ich výsledkov

Patológia sa dnes z hľadiska aplikácie molekulovo-biologických metód nachádza približne

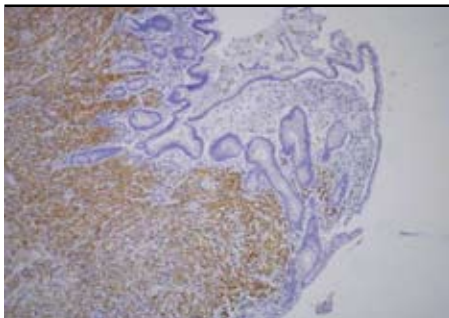
Obrázok 3. Pozitivita HER2 proteínu 3+ v duktálnom invazívnom karcinóme prsnej žľazy.



Obrázok 4. FISH metódou verifikovaná amplifikácia HER2 génu v duktálnom invazívnom karcinóme prsnej žľazy.



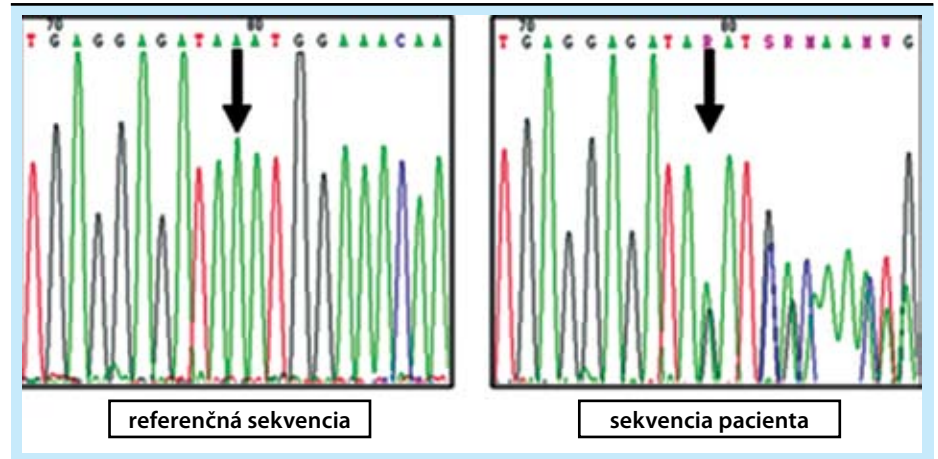
Obrázok 5. Pozitivita imunohistochemického dôkazu CD117 proteínu v bioptickom preparáte pacienta s GIST-om tenkého čreva.



v rovnakom období, ako tomu bolo pred cca 25 – 30 rokmi v ére aplikácie imunohistochemických metód do patológie. Počiatočnú rezervovanosť či pesimizmus postupne strieda realistická úvaha a uvedomovanie si možností analýzy nádorového tkaniva. Hoci analýza zmien DNA v tkanive alebo extrakcia DNA z tkaniva (aj fixovaného) je ľahšia a jednoduchšia, než analýza zmien RNA, resp. než extrakcia RNA, tak dnes sú k dispozícii viaceré metódy analýzy nukleových kyselín, a to aj v archívnom alebo rutinnom vo formole fixovanom a v parafíne zaliatom tkanive nádoru (11, 12). Sem patria napr.:

- metódy gélovej elektroforézy vrátane metódy SSCP ("single strand conformation polymorphism analysis") a blotových metód,
- metódy *in situ* hybridizácie (fluorescenčná, chromogénová, i.), so špecifickými sondami pre alely, ramienka alebo centroméry chromozómov, resp. pre génové sekvencie a pod.,

Obrázok 6. Výsledok mutačnej analýzy GIST-u t.i. pacienta – dôkaz delečnej mutácie exonu 11.



- rôzne PCR techniky (multiplexná, „nested“, inverzná a kvantitatívne PCR a pod.),
- ďalšie metódy ako komparatívna genomická hybridizácia, čipové DNA (mikroerejové) techniky, sekvenčné (mutačné) analýzy, a ďalšie recentné, napr. analýzy *in situ* („vnútri bunky“) – napr. amplifikácia nukleových kyselín alebo PCR *in situ* hybridizácia a pod.

Dnešná moderná patológia sa tak stáva súčasťou tímového a multidisciplinárneho prístupu a intelektuálne, personálne, metodicky a ekonomicky náročnou. Voľby metódy analýzy nádorových buniek, resp. tkaniva nádoru, použiteľnej na detekciu „cieľovej štruktúry“ a aplikácia, resp. dostupnosť zvolených metód závisia od viacerých a najmä nasledovných faktorov:

- či detekcia „cieľa“ terapie vyžaduje analýzu stavu príslušného génu (napr. HER2 génu), alebo či postačuje dôkaz proteínovej expresie (kódovanej génom) metódou imunohistochemickej diagnostiky. Tu možno uviesť niekoľko príkladov:

- pri indikovaní cieľenej anti-HER2 terapie sa používa identifikácia tkanivovej expresie HER2 proteínu, algoritmicke doplnená o dôkaz amplifikácie HER2 génu metódou *in situ* hybridizácie (obrázok 3 – 4),
- pri indikovaní cieľeného blokovania tyrozínovej kinázy v GIST-e (13) sa okrem expresie antigénu CD117 v tkanive nádoru vyžadujú aj mutačné analýzy génu c-KIT (resp. PGDFRα) – pozri obrázok 5 – 6, pričom tieto umožňujú identifikovať pacienta s rezistenciou či citlivosťou na jednotlivé možnosti zvažovanej cieľenej liečby,
- pri zvažovaní inhibítorov skupiny antiapoptických bcl-2 proteínov sa môže použiť identifikácia expresie bcl-2 proteínu v tkanive alebo analýza stavu BCL-2 génu, a pod.

Metódy analýzy imunohistochemickej expresie sú dostupnejšie vo väčšine pracovísk patológie, kým analýzy génových štruktúr ako metodicky,

personálne a technologicky náročnejšie sa neraz realizujú v rámci centralizovaných národných diagnostických programov (14). Pri vhodnej aplikácii systémov kontroly kvality v nich možno dosiahnuť požadovaný stupeň zhody výsledkov jednak medzi centrami, ako aj pri porovnaní rôznych metodík – napr. medzi expresiou HER2 proteínu a génu (15),

- či ide o *natívny*, alebo vo *formole fixovaný materiál*. Prednosť by mali mať analýzy natívneho materiálu, s možnosťou analýzy otláčkových preparátov, izolácie nefragmentovanej RNA aj DNA, ako aj dlhodobej archivácie nukleových kyselín a buniek/tkaniva nádoru. Dnes sa v SR odoberajú bunky a tkanivo nádoru na bioptické vyšetrenie v zariadeniach v spektre od „malých“ ambulancií až po veľké „koncové zdravotnícke zariadenia“, preto zväčša ide o vyšetrenie tkaniva fixovaného vo formale. Aj preto možno len podporiť úvahy o potrebe vytvoriť dnes na Slovensku (napriek ekonomickým obmedzeniam) aspoň základy národnej tkanivovej banky zriadením parciálnych bánk prinajmenej vo veľkých koncových zdravotníckych zariadeniach (16),

- či ide o *analýzu limitovaného materiálu* buniek či tkaniva nádoru (bronchiálneho steru, punkčného, alebo endoskopického materiálu a i.), alebo *rozsiahlejšieho resekcijného materiálu*. Tu voľbu analýzy a jej výsledok ovplyvňujú aj faktory fixácie tkaniva, stav pacienta a manažment diagnostického procesu. Tak napr. dnes sa analyzuje EGFR v pľúcnom karcinóme v cytologickom materiáli (9), alebo HER2 a K-ras v punkčnom, resp. endoskopickom bioptickom materiáli (8, 14). Pri dobre plánovanom manažmente je však žiaduce dohodnúť s patológom aj čas a miesto analýzy. Napr. ak po pozitívnej core-cut biopsii je plánovaná aj chirurgická liečba nádoru, tak je vhodné uprednostniť analýzu „cieľovej štruktúry“ v resekáte pred analýzou v punkčnej vzorke (15),

Tabuľka 2. Prehľad hodnotenia stavu HER 2 v tkanive karcinómu prsníka a žalúdka (napr. podľa 8, 15, 20).

Metóda	Karcinóm prsníka	Karcinóm žalúdka
hodnotenie pozitivity imunohistochemickej expresie HER2 proteínu	kvantitatívne kritériá: core-cut biopsia aj resekát: od r. 2007 sa vyžaduje pozitivita $\geq 30\%$ buniek nádoru, (predtým pozitivita len $\geq 10\%$). kvalitatívne kritériá: pozitivita je podľa intenzity reakcie hodnotená na úrovni 2+, resp. 3+, pričom sa vyžaduje pozitivita celej bunkovej membrány (obkruženie celej bunky)	kvantitatívne kritériá: a. endoskopická vzorka: pozitivita aspoň 5 kohezívnych „vitálnych“ buniek nádoru b. resekát: pozitivita $\geq 10\%$ „vitálnych“ buniek nádoru kvalitatívne kritériá (oba druhy materiálu): pozitivita je podľa intenzity reakcie hodnotená na úrovni 2+, resp. 3+, pričom sa nevyžaduje kompletná pozitivita, hodnotí sa aj nekompletná, tzv. bazolaterálna pozitivita, ktorá chýba v apikálnej (luminálnej) časti bunky.
fluorescenčná in situ hybridizácia: FISH skóre = pomer signálov HER2 : CEP 17	kvantitatívne kritériá: core-cut biopsia aj resekát: a) amplifikáciu definuje od r. 2007 skóre $\geq 2,2$ (predtým len $\geq 2,0$), b) amplifikácia má byť vyznačená minim. v 20 kohezívnych bunkách s najväčším počtom signálov, c) ak je skóre v rozmedzí 1,8 – 2,2 odporúča sa retestovanie ďalších 20 buniek. <i>Pozn.: okrem toho má byť amplifikácia prítomná vo $\geq 50\%$ infiltratívnej komponenty nádoru, ak je vyznačená v 5 – 50% buniek infiltratívnej komponenty, ide o tzv. heterogenitu (odporúča sa uviesť v náleze)</i>	kvantitatívne kritériá (oba druhy materiálu): a) amplifikáciu definuje skóre $\geq 2,0$ b) amplifikácia má byť vyznačená minim. v 20 kohezívnych bunkách s najväčším počtom signálov.
význam detekcie expresie proteínu, resp. amplifikácie génu	proteínová expresia je skrúňovaním rozlíšenia negatívnych prípadov (0, 1+) a pozitívnych prípadov (3+), pričom prípady s proteínovou expresiou HER2 2+ musia byť vyšetrené in situ hybridizáciou	hoci výsledky oboch metód majú rovnaký prediktívny význam, tak sa odporúča identický postup ako pri karcinóme prsníka.

d) či ide o vyšetrovanie primárneho nádoru, alebo jeho neskoršej metastázy či recidívy. Táto otázka je diskutovaná aj z pohľadu nákladov na opakované analýzy. My však súc si vedomí otázok spojených s heterogenitou vnútri nádoru, s (ne-)stabilitou cieľovej štruktúry pred a po cielej liečbe, pri recidíve a s rizikom vzniku prídavných genetických zmien (napr. sekundárnych mutácií) súhlasíme s postojom, že test „cieľovej štruktúry“ je potrebný aj pri recidíve ochorenia (17).

Samostatnou otázkou je zabezpečenie kvality vyšetrovania a štandardizácie nielen vlastných vyšetrovaní, ale aj interpretácie ich výsledkov. To je ďalší argument pre centralizáciu biopctikkej diagnostiky vybraných nádorových ochorení, zabezpečenie dostatočných „technologických“ skúseností laboratória a rovnako aj kvality interpretácie výsledkov. V ostatných rokoch pod gesciou rôznych odborných spoločností preto vznikajú medzinárodné akceptované programy analýz „cieľovej štruktúry“, napr. v kolorektálnom a pľúcnom karcinóme, v metastatickom karcinóme z obličkových buniek a pod. (9, 14, 18 – 19). Tieto programy overené klinickými štúdiami vedú k zmenám a spresňovaniu analýz. Tak napr. nedávno došlo k spresneniu kritérií hodnotenia stavu HER2, keď sa prihláda na nádorovú heterogenitu a používajú sa rôzne hodnotenia podľa typu nádoru (8, 20) – pozri tabuľku 2.

Záverom možno zhrnúť, že nasadenie cielej terapie by malo umožniť aj nastúpiť na cestu postupnej individualizácie nádorovej liečby v rámci splnenia požiadavky na identifikáciu cieľa (cieľov) v nádorových bunkách individuálne hodnoteného pacienta, proti ktorým má byť táto liečba orientovaná. Preto je iste potešujúce, že mnohé z týchto programov sa dnes už reálne uplatňujú v spolupráci onkológov a patológov a ďalších odborníkov aj v SR, čo platí najmä pre oblasť diagnostiky malígnych lymfómov, myelodysplastických syndrómov a myeloproliferatívnych ochorení, karcinómu prsníka, obličkových buniek, pľúcneho, kolorektálneho, žalúdočného a pľúcneho karcinómu a pod. Veď napr. len v rámci centralizovaného programu testovania stavu HER2 v SR sme v r. 2000 – 2009 vyšetrili nádory takmer 15 000 pacientov.

Podakovanie:

1. Podporené projektom OPVaV-2008/2.1/01-SORO – Centrum excelentnosti CEPVI. (IMTS kód 26220120016) a CEPV II. (IMTS kód 26220120036) na Jesseniovej lekárskej fakulte Univerzity Komenského v Martine, ktorý je spolufinancovaný z prostriedkov EÚ.

2. Obrazy č. 3 – 6. sú súčasťou vyšetrovaní v spolupráci s Ing. Z. Kviatkovskou a MVD. K. Scheerovou (obe ÚPA JLF UK a UNM Martin), RNDr. Z. Lasabovou Ph.D. (ÚMB JLF UK Martin) a RNDr. G. Minarikom (Geneton, s.r.o., Bratislava).

Literatúra

- Mardiak J. Cielená liečba v onkológii. Klin Farmakol Farm., 2008; 22 (2): 64–67.
- Kasan P. Biologická liečba nemalobunkového pľúcneho karcinómu. Onkologie, 2007; 1 (1): 18–20.
- Beržinec P. Cielená biologická liečba najčastejších nádorových ochorení a jej vedľajšie účinky. Paliat. med. liec. boles., 2009; 2 (2): 80–83.
- Hagemester F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic leukemia. Drugs 2010; 70 (3): 261–272.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L. et al: WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Ed. IARC, Lyon 2008, 439 s.
- Delhommeau F., Jeziorowska D., Marzac C., Casadevall N. Molecular aspects of myeloproliferative neoplasms. Int Hematol 2010; 91: 165–173.
- Verstovsek S. Therapeutic potential of JAK2 inhibitors. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009: 636–642.
- Rüschhoff J., Dietel M., Baretton G. et al. HER2 diagnostics in gastric cancer - guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. Virchows Arch 2010; 457: 299–307.
- Penzel R., Sers Ch., Chen Y. et al. EGFR mutation detection in NSCLC - assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. Virchows Arch 2010; DOI 10.1007/s00428-010-1000-y.
- Kwak E.L., Yung-Jue Bang, Y-J., Camidge, D.R. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. NEJM 2010; 363 (18): 1693–1703.
- Crocker J. Demystified . . . Molecular pathology in oncology. J Clin Pathol: Mol Pathol 2002; 55:337–347.
- Sikora M.J., Thibert J.N., Salter J. et al.: High-efficiency genotype analysis from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissues. The Pharmacogenomics Journal 2010; 10: 1–11.
- Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008, 39, 1411–1419.
- Quirke Ph., Risio M., Lambert R., Lawrence von Karsa L., Vieth M. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis - European recommendations. Virchows Arch 2010, DOI 10.1007/s00428-010-0977-6.
- Nakhleh R.E., Grimm E.E., Idowu M.O. et al. Laboratory compliance with the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guidelines for human epidermal growth factor receptor testing. Arch Pathol Lab Med 2010 134:728–734.
- Galbavý Š. Nádorová tkanivová banka. Onkológia, 2007; roč. 2 (5): 274–277.
- Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking U, Bergh J. Discordance in Hormone Receptor and HER2 Status in Breast Cancer during Tumor Progression. Abstract S 3-5, 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2010 (www.sabcs.org)
- Wells A., Messersmith M.D., Ahnen D.J.: Targeting EGFR in colorectal cancer. NEJM 2008; 359: 1834–1836.
- Mills E.J., Rachlis B., O'Regan Ch., Thabane L., Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. BMC Cancer 2009; 9 (34): 1-19 doi:10.1186/1471-2407-9-34
- Wolff AC, Hammond EH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131 (1): 18–43.

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.

ÚPA JLF UK a UNM
Kollárova 2
036 01 Martin
plank@jfm.uniba.sk

