

ÚLOHA A MOŽNOSTI PATOLÓGA V ONKOLÓGII

Lukáš Plank

Ústav patologickej anatómie a Konzultačné centrum bioptickej diagnostiky ochorení krvotvorby Jesseniovej lekárskej fakulty UK a MFN, Martin

Cieľom predloženého článku je prehľadná analýza a sumarizácia úloh a možností modernej patológie v procese diagnostiky nádorového ochorenia, pri voľbe jeho optimálneho terapeutického manažmentu a pri sledovaní priebehu nádorového ochorenia. Tieto úlohy onkologickej praxe vyžadujú využiť celé spektrum súčasného metodického inštrumentária patológie – od morfológie cez štúdium fenotypu až po analýzu genotypových vlastností nádorových buniek v rámci tzv. molekulovej patológie.

Kľúčové slová: patológia nádorov, typizácia nádoru, stupeň jeho malignity a štádium ochorenia, molekulová patológia.

Kľúčové slová MeSH: nádory – patológia; nádory, klasifikácia podľa štádia; biológia molekulárna.

THE ROLE AND LIMITS OF PATHOLOGY IN ONCOLOGY

The aim of the review article is to analyze and summarize the role and limits of the modern pathology within the tumor's disease diagnostic procedure, by the considerations of its optimal therapeutic management, as well as during the follow up of the disease. These requirements of the oncologic praxis cause the necessity to apply a complete methodologic instrumentary of the modern pathology – from morphologic analysis to the phenotypic studies and tumor cells' genotypic analysis using the framework of the molecular pathology.

Key words: oncologic pathology, typing of the tumour, its grading and staging, molecular pathology.

Key words MeSH: neoplasms – pathology; neoplasm staging; molecular biology.

Onkológia (Bratisl.), 2006, roč. 1 (1): 33–38

Úvod

Úloha a možnosti patológa v onkológii sú ovplyvňované a limitované *postavením* patológie ako diagnostického odboru, aktuálnym *stavom* vedeckého medicínskeho poznania, rozvojom metodického „*inštrumentária*“ patológie, *požiadavkami onkologickej praxe* ako aj *zodpovednosťou a morálnou integritou* patológov v rámci ich zodpovednosti voči pacientovi postihnutému nádorovým ochorením.

Postavenie patológie sa historicky menilo, aj v závislosti od rozvoja medicínskeho poznania a jej metodického inštrumentária. Patológia dlho ostávala konzervatívnou „statickou“ morfológickou vedou, ktorá sama seba nadradzovala nad iné disciplíny. Vývoj jej metodického „inštrumentária“ prekonal cestu od makroskopického pozorovania cez cyto- a histomorfologickú deskripciu až do štúdia ultraštruktúry. Súčasne vzrastal záujem o interpretáciu morfológicko-funkčných súvislostí. Rozvoj imunológie prispel k urýchleniu rozvoja patológie v 70. rokoch 20. storočia do oblasti imunohistologickej diagnostiky. Dnešná implementácia genetických a molekulárno-biologických metód posunula vývoj, obzvlášť v onkologickej oblasti, do úrovne tzv. molekulovej patológie – do „života medzi molekulami“ (14). Molekulová patológia je vzorom takmer okamžitého využívania čisto vedeckých poznatkov v diagnostickej a terapeuticko-klinickej praxi (3).

Súbežne s tým stúpili požiadavky klinickej onkologickej praxe na úroveň a využitie diagnostickej práce patológa-bioptika. Ten by nemal zabudnúť na skutočnosť, že bioptické vyšetrenie je súčasťou tímovej spolupráce, v rámci ktorej onkologická diagnostika

pripomína „puzzle“ metódu zhodnotenia viacerých analýz, vrátane bioptických. Pritom stále platí, že terapia každého onkologického ochorenia vyžaduje predchádzajúce bioptické „histologické“ vyšetrenie. Do bioptického laboratória sa dostáva nádorové tkanivo, na analýzu ktorého by sa mali využiť všetky dostupné aj špeciálne metódy. Preto úloha a význam patológie sa zvyšuje, súčasne sa však zvyšuje aj jej zodpovednosť. Z rôznych dôvodov, vrátane ekonomických aj pre nedostatočné skúsenosti s diagnostikou viacerých zriedkavejších nádorov, ucelené intelektuálne a ani metodické „inštrumentarium“ modernej patológie nemôže byť dostupné na každom pracovisku pre všetky druhy nádorov. Aj preto vznikajú špecializované centrá bioptickej diagnostiky s využitím rôznych foriem konzultačného posúdenia diagnostického záveru druhým patológom-špecialistom (tzv. druhé hodnotenie – /8/).

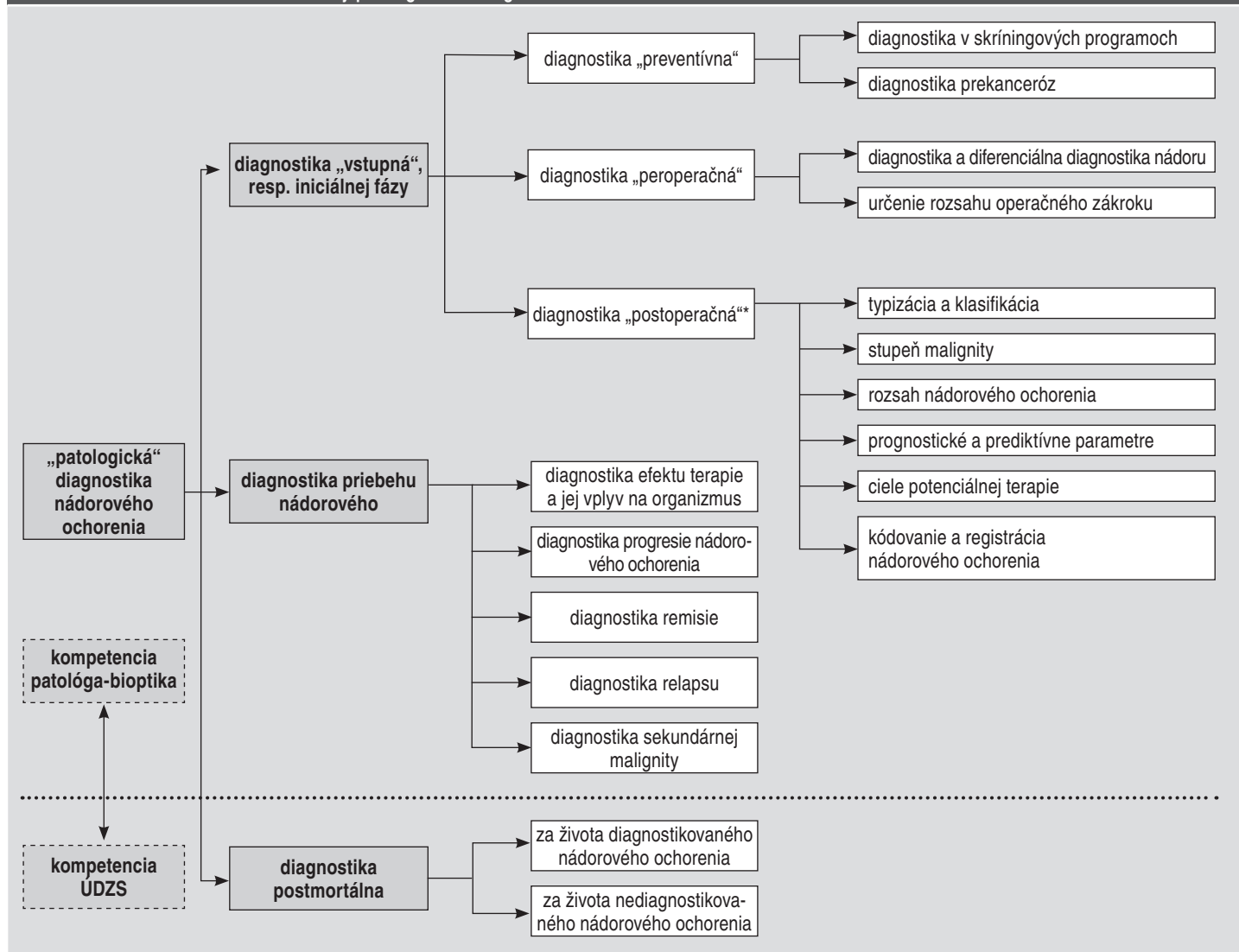
Bioptická diagnostika nádorového ochorenia zasahuje do rôznych etáp jeho vývoja a priebehu – od diagnostiky vo fáze pred vznikom samotného nádoru, resp. v čase prvej klinickej manifestácie ochorenia, ďalej v rôznych etapách jeho priebehu, až po, v prípade úmrtia pacienta, jeho nekroptickú diagnostiku (tabuľka 1).

Úloha a možnosti patológa v bioptickej diagnostike iniciálnej fázy nádorového ochorenia a v diagnostike predrakovinových stavov

Rozvoj vedeckého poznania prispel k väčšej miere chápania etiopatogenézy prinajmenej časti nádorových ochorení a k spoznaniu niektorých

chorobných stavov, etiologických faktorov či iných chorobných momentov, ktoré predchádzajú vzniku nádoru. Ich identifikácia v čase bioptického vyšetrenia, ktoré sa pri absencii či nízkej hladine prejavov nádorového ochorenia neraz uskutočňuje z iných príčin alebo z diferenciálnodiagnostických príčin, závisí v podstate od dvoch faktorov – prvým je erudícia biopsiu indikujúceho klinika a biopsiu vyšetrujúceho patológa, druhým sú technické faktory vrátane ekonomických. Faktory erudície patológa, jeho skúseností a možností metodického vybavenia jeho laboratórií sú nezanedbateľným prvkom uvedených vyšetrení. Pokiaľ ide o technické či ekonomické limitujúce faktory, tak tu možno uviesť tvorbu lokálnych, regionálnych, alebo celoštátnych skríningových a preventívnych vyšetrení, zameraných na identifikáciu prekanceróz, alebo včasných štádií nádorového ochorenia. Dobrými príkladmi benefitu takýchto programov je napr. zníženie incidencie niektorých nádorov v krajinách či regiónoch s takto funkčnými programami prevencie (napr. karcinómu čapíka maternice, kožnej formy malígneho melanómu), resp. vzostup záchytu včasných a pokles záchytu pokročilých štádií týchto ochorení. Patológ sa tu podieľa prácou klasického morfológa-diagnostika, ktorý môže identifikovať tzv. fakultatívne alebo obligatórne prekancerózne stavy. Vhodným príkladom týchto aktivít je napr. bioptická diagnostika tzv. intraepitelových neoplázií v rôznych lokalizáciách (krčok maternice, prostata, prsná žľaza a mnohé iné), a to vrátane tzv. carcinoma in situ, alebo bioptická diagnostika myelodysplastického syndrómu ako potenciálneho preleukemického stavu. Úloha

Tabuľka 1. Schematická sumarizácia úlohy patológie v onkológii.



patológa je nenahraditeľná aj pri identifikácii včasných štádií invazívnych karcinómov (vrátane tzv. intramukozálnych karcinómov), či tzv. lymphoma in situ. Uplatnením moderných metód však patológ prispieva aj k identifikácii ďalšieho potenciálneho rizika, ktoré sa môže týkať aj ďalších osôb – napr. v prípade papilomatózných nádorov urogenitálu (s in situ hybridizačným dôkazom vysokorizikového typu HPV) aj pacientovho sexuálneho partnera, alebo v prípade dedičných typov nádorových ochorení aj ďalších členov jeho rodiny (napr. identifikácia génov dedičnosti pri karcinóme mliečnej žľazy).

Úloha a možnosti patológa v bioptickej diagnostike iniciálnej fázy nádorového ochorenia

V iniciálnych fázach klinickej manifestácie nádorového ochorenia vznikajú požiadavky na potvrdenie či vylúčenie diagnózy nádorového ochorenia v bioptickom materiáli, vrátane možnosti tzv. peroperačnej („rýchlej“) biopsie. Materiál pre bioptické vyšetrenie, vrátane cytologického vyšetrenia, môže byť získaný rôznymi cestami – centrifugáciou rôznych tekutín

telesných dutín, laváží, punkciami tenkou či hrubou ihlou, endoskopickým a laparoskopickým vyšetrením alebo operačným zákrokom rôzneho rozsahu. Spracovanie a zasielanie materiálu na bioptické vyšetrenie sa líši podľa požiadavky na druh požadovaného bioptického vyšetrenia – či ide o peroperačnú, alebo o „klasickú“ biopsiu.

Úlohe, možnosti, limitom a indikáciám peroperačnej biopsie, ktoré sú v onkologickej obci známe, sme sa podrobne venovali samostatne (13). Tu len dodávame, že zvyšné, v rýchlej biopsii nepotrebované tkanivo sa aj v zmysle nárokov na kontrolu kvality a výstupov peroperačnej biopsie dodatočne fixuje a zalieta do živíc a následne histologicky vyšetruje ako každá iná „klasická“ biopsia.

„Klasická“ biopsia sa štandardne realizuje cestou uloženia bioptického materiálu – tkaniva do fixatíva, ktorým je najčastejšie formol a následným zaliatím do parafínu. Okrem konvenčných histologických, prípadne histochemických metód farbenia histologických preparátov dnešné technológie umožňujú aj v takto spracovanom materiáli uskutočniť identifikáciu:

- veľkého množstva rôznych tkanivovo-špecifických, proliferačných a iných antigénov metódou imunohistochemickej diagnostiky,
- veľkého množstva vírusov a génov, vrátane ich funkčného stavu, napr. metódami in situ hybridizácie, ako je CISH (chromogénová in situ hybridizácia), alebo i-FISH (interfázová fluorescenčná in situ hybridizácia), pričom tu dnes nastupujú ďalšie metódy molekulevej biológie, vrátane mikročipovej techniky, komparatívnej genomickej hybridizácie a pod.,
- získať pomerne kvalitnú vzorku nádorovej DNA, ale už len obmedzene, prípadne aj m-RNA pre ďalšie molekulárno-biologické analýzy napr. metódou PCR (3, 14, 15).

Napriek tomu, všade tam, kde je to technicky realizovateľné, by mal patológ trvať na tom, aby v každom prípade bioptického vyšetrenia nádoru dostal k dispozícii nefixované tkanivo, čo uľahčí možnosť aplikácie ďalších špecializovaných metód, a to napr.:

- prietokovo-cytometrickej analýzy tkaniva – umožňuje analyzovať proteínovú expresiu (vrá-

Tabuľka 2. Možná úprava klasifikácie nádorov podľa ich biologických vlastností – upravené podľa Fletchera (2005)

Nádory nezhubné
– zväčša bez potenciálu miestnej recidívy
– alebo ak lokálne recidivujú, tak ide o non-deštruktívny proces (rast), ktorý je vždy kurabilný lokálnou chirurgickou excíziou,
– bez metastatického potenciálu
Nádory intermediárne (lokálne agresívne)
– miestny infiltratívny alebo deštruktívny rast môže byť príčinou miestne špecifickej mortality
– často potenciál lokálnej recidívy
– bez výraznejšieho metastatického potenciálu
Nádory zhubné
– typický miestny infiltratívny a deštruktívny rast,
– metastatický potenciál je prítomný

Tabuľka 3. Návrh na určovanie biologických vlastností endokrinných nádorov gastrointestinálneho traktu – upravené podľa Bordiho a spol. (2002).

Dobre diferencovaný (neuro-)endokrinný nádor – G I.
• benígny
• s neistým biologickým správaním
Dobre diferencovaný (neuro-)endokrinný karcinóm – G II. (s nízkym stupňom malignity)
Zle diferencovaný (neuro-)endokrinný karcinóm – G III (s vysokým stupňom malignity)

Tabuľka 4. Určovanie rizika malígneho biologického správania gastrointestinálnych stromálnych nádorov (upravené podľa Fletchera a spol., 2002).

Riziko malígneho správania	Rozmer (cm)	Mitózy na 50 HPF
veľmi nízke	< 2	< 5/50
nízke	2 – 5	< 5/50
stredné	< 5 5 – 10	6-10/50 < 5/50
vysoké	> 5 > 10 každý nádor	> 5/50 každý > 10/50

Poznámka: HPF – veľké zorné pole optického mikroskopu

dy umožnili veľký rozvoj (v zásade už molekulovej) patológie na úrovni proteínovej diagnostiky, t. j. proteomiky (14), lebo proteínová expresia je odrazom zmien na génovej úrovni. Histogenetické zatriedenie všetkých nezhubných a prevažnej väčšiny zhubných nádorov je možné, problematické môžu byť niektoré morfológicky a fenotypovo nediferencované nádory.

Veľkým prínosom pre histogenetickú klasifikáciu nádorov boli zistenia, že značná časť nádorov vykazuje „špecifické“ genetické zmeny v rôznej forme. Najčastejšie sú to kvalitatívne chromozómové zmeny typu napr. pre daný nádor špecifickej translokácie s príslušnou génovou prestavbou a zmenou. Najviac sú v súčasnosti tieto zmeny prebádané v oblasti nádorov krvotvorby a lymfatického systému, keď ako vhodný príklad možno uviesť folikulový lymfóm. Vo viac ako 85 % prípadov tohto lymfómu sa zistí translokácia t(14; 18)(q32; q21). Jej súčasťou je presun bcl-2 génu z 18q21 pod kontrolu transkripčných regulátorov ľazkého reťazca Ig génu na 14q32, čo vedie k nadmernej expresii proteínu bcl-2 (10). Rozvoj molekulovej biológie postupne identifikuje ďalšie a ďalšie „špecifické“ genetické zmeny aj pre iné nádory mezenchymového, neuroektodermového a iného pôvodu (15). Tak vzniká otázka, či dnešná histogenetická klasifikácia nádorov raz nebude nahradená čisto genetickou klasifikáciou nádorov.

Určenie parametrov biologických vlastností s odhadom, aké budú ďalšie biologické prejavy nádorového ochorenia, sa tradične opiera o kritériá identifikované bioptickým vyšetrením nádoru, ako sú spôsob rastu (expanzívny versus infiltratívny a deštruktívny), diferenciácia, resp. stupeň anaplázie nádoru, proliferačná (resp. mitotická) aktivita, schopnosť zakladať metastázy a pod. Podľa nich sa nádory delia na benígne a malígne, avšak tieto dve kategórie biologického správania boli neskôr doplnené o ďalšie dve – semimalígne nádory (napr. bazocelulárny karcinóm) a nádory s neistým biologickým správaním (napr. feochromocytóm). Aj tu možno pozorovať posun v názoroch, pretože sa množia údaje o tom, že prinajmenej niektoré nádory považované za benígne, a to najmä pri dlhodobom sledovaní, môžu mať istý potenciál recidívy či dokonca aj metastatického rozsevu (6). Preto dnes pribúdajú zástancovia zmeny klasifikačných prístupov, v spektre od postupných zmien po zmeny zásadného charakteru.

Tak napr. pre onkologickú prax je dobre zrozumiteľný a zrejme aj akceptovateľný návrh na delenie nádorov (prinajmenej mezenchymového pôvodu) do troch skupín biologického správania, ktorý sumariujeme v tabuľke 2.

Podobný prístup, ktorý využíva len iné terminologické označenie využívajúc zrozumiteľné vyjadrenia v zmysle verifikácie stupňa diferenciácie nádoru sa objavuje v návrhu na delenie nádorov endokrinných

tane komplexu CD znakov) na bunkách kostnej drene a homogenátov tkaniva (výhodné napr. pre diagnostiku malígnych lymfómov, vrátane extranodálnych v MALT-lokalizácii a iných nádorov, ale aj iného materiálu – buniek periférnej krvi, likvoru a pod.), pričom je možná simultánna analýza koexpresie viacerých znakov pomocou viacfarebnej metódy (14),

- metódy tkanivových kultúr,
- získanie RNA a jej ďalšej analýzy (RT-PCR a i.),
- archiváciu tkaniva v hlbokozmrazenom stave pre prípadné ďalšie iné analýzy, a pod.

Popri snahe patológa získať čo najviac informácií z bioptickej analýzy je nutné sa zmeniť aj o niektorých limitujúcich faktoroch, ako sú kvalita a rozsah (množstvo) bioptického materiálu, jeho prípadné artefciálne poškodenie (mechanicky zdrtením, termicky, vysušením, nedokonalou fixáciou a pod.), nemožnosť stanovenia všetkých požadovaných parametrov v probatórnych excíziách, punkčnom materiáli a pod.

Hlavné úlohy a možnosti klasickej biopsie sa v ostatnom období v porovnaní s nie tak dávnu minulosťou značne zmenili. Dnes už cieľom bioptického vyšetrenia nádoru nie je „len“ určenie diagnózy, t. j. typu a klasifikácie nádoru, vrátane určenia jeho

biologickej povahy (dignity), ale aj určenie ďalších parametrov nádorového ochorenia, medzi ktoré patrí napríklad určenie stupňa malignity zhubných nádorov, rozsah nádorového ochorenia, prediktívnych a prognostických faktorov, cieľov potenciálnej protinádorovej terapie, ako aj správne zakódovanie pre ciele registrácie nádorového ochorenia.

Určenie typu nádoru a jeho klasifikácia, vrátane určenia biologických vlastností

Väčšina doterajších klasifikácií jednotlivých druhov nádorových ochorení sa opiera o kombinovaný prístup identifikácie tzv. histogenetického pôvodu nádoru a parametrov jeho biologických vlastností (dignity).

Histogenetický prístup umožňuje zaradiť nádor do určitej skupiny podľa pôvodu východzej bunky (napr. nádor z buniek žľazového epitelu, non-hodgkinovský malígny lymfóm a pod.). Pre tieto ciele sa využíva celý rad parametrov histologického obrazu, prípadne ultraštruktúrnych znakov a v poslednom období čoraz viac aj parametrov imunohistochemicky detekovateľnej expresie proteínov vo funkcii antigénov „špecifických“ pre isté druhy tkanív, či bunkové rady, a to „in situ“, t. j. priamo v tkanive pod optickou kontrolou. Imunohistochemické metó-

Tabuľka 5. Princípy kódovania zhubných nádorov podľa MKCH-O (upravené podľa NOR, 1998).

Pozícia kódu	kód	jeho charakteristika
prvé 4 miesta pred lomkou	štvormiestny kód	zodpovedá sústave nádorov podľa MKCH-O
prvé miesto za lomkou	0 – 3, 6, 9:	vyjadruje biologickú povahu nádoru:
	0	benígny nádor
	1	neisté, či benígny, alebo malígny, alebo nízky potenciál* malignity
	2	carcinoma in situ (intraepitelový, neinvazívny)
	3	primárny malígny nádor
	6	sekundárny malígny nádor**
	9	malígny nádor, je neisté, či je v danej lokalizácii primárny, alebo sekundárny
druhé miesto za lomkou	1 – 4, resp. 5 – 7, príp. 9:	1 – 4 sa používa pre všetky nádory s výnimkou malígnych lymfómov a vyjadruje stupeň diferenciacie (grading), 5 – 7 sa používa pre malígne lymfómy a vyjadruje príslušnosť k bunkovej línii, 9 sa používa v oboch prípadoch pre prípad, že buď grading alebo príslušnosť nemožno určiť
	1	stupeň (grade) I – dobre diferencovaný
	2	stupeň (grade) II – stredne diferencovaný
	3	stupeň (grade) III – málo diferencovaný
	4	stupeň (grade) IV – nediferencovaný (anaplastický)
	9	stupeň alebo diferenciacia neurčené
	5	T-bunkový lymfóm
	6	B-bunkový lymfóm
	7	„nulový“ typ – len pre leukémie
	9	neurčený pôvod, alebo neaplikovateľný kód

Vysvetlivky:

* nízky potenciál malignity – rozumej nízky stupeň malignity, resp. veľmi nízke alebo nízke riziko malígneho biologického správania podľa údajov v tabuľke 2.

** sekundárny malígny nádor – rozumej biopticky diagnostikovaná metastáza

ného systému (2, pozri aj tabuľku 3). Príkladom „odvážnejšej“ zmeny, na ktorú, akoby sa zdalo, nie je ešte pripravená medicínska, ani laická verejnosť, je návrh na „zrušenie“ pojmu „benígny nádor“ a prechod na klasifikáciu založenú na identifikácii stupňa rizika potenciálu malígneho správania nádoru. Onkologická prax však už tento prístup akceptovala v kategórii tzv. gastrointestinálnych stromálnych nádorov (5, pozri aj tabuľku 4.). Väčšina návrhov sumarizovaných v tabuľkách 2, 3 a 4 sa koncentruje skôr do oblasti neepitelových nádorov. Je však zrejme len otázkou času, kedy sa rozšíria aj do iných oblastí. Napriek novému spôsobu hodnotenia biológie nádoru sa v mnohom navrhované nové kritériá podobajú alebo blížia tradičným prístupom určovania stupňa malignity (gradingu) zhubných nádorov, ako bude diskutované aj v ďalšom.

Určenie stupňa malignity (grading)

Určovanie stupňa malignity zhubného nádoru je už tradičnou súčasťou práce patológa, pričom väčšina používaných gradingových systémov sa opiera o biopticky verifikovateľné kritériá. V zásade sa používa len pre zhubné nádory, aj keď aj tu sa objavujú prvé výnimky. Výnimkou súvisiacou s lokálnymi prejavmi intrakraniálnych a intraspinalných nádorov

sú nádory CNS, ktoré sú aj v benígnej forme zahrnuté do stupňa 1. Podobne sa začína postupovať aj pri gradingu neuroendokrinných nádorov (2, pozri aj tabuľku 3).

V onkologickej praxi používané 2-, 3-, 4- či viacstupňové gradingové systémy smerujú k zatriedeniu nádoru podľa stupňa malignity, ktorý súčasne vyjadruje predpoklad stupňa malígnych prejavov nádorového ochorenia v spektre od nízkomalígnych po vysokomalígne. Problémom gradingových patológom aplikovaných postupov bola a je skutočnosť, či tieto systémy zodpovedajú klinickej empirii. Je známe, že delenie malígnych lymfómov podľa stupňov malignity nie vždy korelovalo s priebehom nádorového ochorenia (napr. pri centrocytovom lymfóme, T-bunkových lymfómoch a pod.), čo viedlo k istým konfúziám v nazeraní na tieto nádory. Aj preto napr. súčasná klasifikácia malígnych lymfómov podľa SZO na rozdiel od predošlých nepoužíva „priamo“ gradingový prístup (19). Ten sa nepriamo uplatňuje typizáciou, alebo „vnútri“ niektorých nádorových jednotiek – napr. v rámci folikulového lymfómu. Napriek uvedenému onkologická prax delí lymfómy na indolentné versus agresívne, čo možno považovať za náhradu gradingového prístupu. Podobne sa hodnotia aj iné nádory, napr. nádory detského veku

ako sú nefroblastómy, hepatoblastómy a pod., pričom aj tu je úloha bioptického (histologického) vyšetrenia tkaniva nádoru a určenie podielu jednotlivých nádorových komponent nenahraditeľná a vyžadovaná pre voľbu ďalšej terapie. Úlohou patológa je rešpektovať medzinárodne akceptované gradingové systémy a používať ich v diagnostickej praxi pri znalosti nových trendov v tejto oblasti.

Určenie rozsahu nádorového ochorenia (staging)

Súčasťou bioptického vyšetrenia každého nádoru je aj určenie jeho rozsahu – tento prístup je možný len pri vyšetrení adekvátneho materiálu. Preto napr. pri vyšetrení veľkého resektátu uprednostňuje patológ dodanie celého intaktného operačného materiálu, s možnosťou určenia hĺbky invázie nádoru tak makro- ako aj mikroskopicky v rámci pT kategórie pTNM systému. Vtedy možno spoľahlivo vyšetriť príslušné tkanivá vo vzťahu ku kategórii N a M uvedeného systému, posúdiť okraje resektátu a verifikovať prípadný reziduálny nádor. Pochopiteľne v mnohých bioptických vzorkách tieto predpoklady nie sú splnené, platí to napr. pre probatórne excízie, punkčné biopsie a pod.

Samostatnú, avšak rovnako významnú problematiku predstavujú stagingové biopsie iných tkanivových systémov, ktorých úlohou je identifikovať potenciálny rozsev nádoru, napr. do pečene, kostnej drene a pod. V nich je žiaduce vyjadriť sa nielen k disseminácii nádoru, ale aj zhodnotiť morfológický a funkčný stav nepostihnutého funkčného tkaniva (napr. posúdenie stavu rezervnej krvotvorby v stagingovej biopsii kostnej drene).

Do oblasti určenia rozsahu nádorového procesu a jeho šírenia do regionálnych lymfatických uzlín patrí aj v súčasnosti čoraz viac preferované vyšetrenie tzv. sentinelových LU. Správna implementácia tejto metódy umožňuje redukovat' stratégiu chirurgickej liečby mnohých zhubných nádorov, napr. karcinómu prsnej žľazy (4 a i).

Určenie prognostických a prediktívnych faktorov nádorového ochorenia

Do tejto kategórie patrí predpoveď prognózy ako odhad priebehu ochorenia bez ohľadu na liečbu a predikcia ako odhad priebehu ochorenia v závislosti na konkrétnej liečbe. Tieto kategórie vyžadujú hodnotenie rôznych parametrov a časť z nich súvisí nielen s vyššie diskutovanými, ale aj ďalšími parametrami bioptického vyšetrenia nádoru. Preto sa v súčasnosti tzv. prediktívna a prognostická patológia stáva čoraz významnejším segmentom modernej patológie a v ňom sa takmer nenahraditeľnou stáva molekulová patológia. Keďže rozsah predložené-

ho prehľadného článku neumožňuje postihnúť túto oblasť in extenso, uvádzame tu len jediný príklad nám, vzhľadom k orientácii nášho konzultačného centra, blízkej problematiky nádoru lymfatického systému. Ním je kategória difúzneho veľkobunkového B-pôvodu (DLBCL), ktorý je v klasifikácii SZO aj v kódovaní MKCH-O (M9680/36) považovaný za jednu nádorovú jednotku. Pritom sa ukazuje, že do kategórie DLBCL patrí viacero klinických typov (s odlišnou klinickou manifestáciou), morfológických variantov (s odlišnou morfológiou nádorových buniek) a fenotypových či genotypových podtypov (19). Dôsledná analýza génovej alebo s tým súvisiacej proteínovej expzie viacerých „prognostických markerov“ umožňuje spoľahlivo definovať prinajmenej 3, možno 4 podtypy DLBCL so signifikantne rozdielnou prognózou (16).

Predikcia účinnosti liečiv a určenie cieľov potenciálnej terapie

Táto oblasť čoraz viac špecializovanej onkologickej problematiky preniká razantne do modernej patológie a stáva sa výzvou každého špecializovaného pracoviska patológie s významným uplatnením metodológie molekulovej patológie. Sem možno zaradiť identifikáciu negatívnych a pozitívnych prediktívnych znakov, čím sa táto problematika do značnej miery prelína s vyššie diskutovanou oblasťou.

Príkladom identifikácie negatívneho znaku je verifikácia jednej z možných translokácií extranodálnych lymfómov MALT-typu, a to t(11; 18), ktorá sa vyskytuje v nádoroch rezistentných na potenciálnu liečbu ochorenia – na eradikačnú liečbu *Helicobacter pylori* (Liu a spol., 2001). Navyše možno dodať, s ohľadom na vyššie diskutované parametre stagingu a prognózy, že súčasne signalizuje riziko vyššieho štádia infiltrácie steny žalúdka. Podobný negatívny význam pre voľbu terapie má napr. aj negatívita expzie hormónových receptorov napr. v tkanive karcinómu mliečnej žľazy.

Príklady identifikácie pozitívnych znakov smerujú k identifikácii „cieľa“ špecializovanej modernej liečby, čiže k identifikácii terapeuticky indikačných parametrov (14). Tu ide o identifikáciu rôznych antigénov, génov (a ich funkčného stavu) vo funkcii rôznych receptorov, rastových, cievnych a iných faktorov, proti ktorým je zameraná cieľná špecializovaná terapia zväčša v podobe monoklonálnych protilátok ako terapeuticky účinných prostriedkov liečby (7). Ich identifikácia v dobre koncipovaných národných a nadnárodných programoch prináša súčasne aj prognosticky a širšie prediktívne orientované výsledky (1). Z vlastných skúseností možno uviesť viacero príkladov celoštátnych programov (z ktorých niektoré sú súčasťou nadnárodných programov) koordinovaných našim pracoviskom, ktoré sú zamerané napr. na:

- dôkaz CD20 antigénu v malígnych lymfómoch B-pôvodu,
- na dôkaz expzie HER2 proteínu a amplifikácie HER2 génu v novodiagnostikovaných prípadoch karcinómov mliečnej žľazy, alebo
- na štandardizovanú diagnostiku gastrointestinálnych stromálnych a neuroendokrinných nádorov GIT-u, vrátane imunohistochemického dôkazu CD117 či mutácie príslušného génu (c-KIT, resp. PDGFR-a) v prvej skupine týchto nádorov.

Kódovanie a registrácia nádorového ochorenia, tvorba špeciálnych protokolov

Každodennou a rutinnou súčasťou práce bioptika pri diagnostike nádorového ochorenia je nielen slovné, ale aj číselné označenie vo forme medzinárodne akceptovaných kódov medzinárodnej klasifikácie chorôb pre onkológiu (18), a to tak v topografickej, ako aj v morfológickej tzv. M kategórii. Toto kódovanie, ako je všeobecne známe, spočíva vo vytvorení šesťmiestneho číselného kódu nádoru – štvormiestneho čísla pred lomítkom, ktoré vyjadruje typ nádoru a v dvoch číslach za lomítkom (pozri aj tabuľku 5). Prvé číslo za lomítkom kóduje biologickú povahu nádoru a jeho pôvod (primárne versus sekundárne nádory), druhé číslo za lomítkom je vo väčšine zhubných nádorov vyjadrením stupňa jeho malignity (gradingu) a v prípade malígnych lymfómov vyjadrením jeho pôvodu. Pri zložitosti práce súčasného patológa by sa táto oblasť diagnostiky nemala podceňovať, získané údaje sú o. i. nevyhnutným nástrojom overovania incidencie nádorov, tvorby príslušných diagnostických a preventívnych programov a pod. Sú aj súčasťou registrácie nádorov v špecializovaných klinických a zväčša aj terapeuticky orientovaných registroch.

Tvorba takýchto klinických registrov je dôležitým faktorom kontroly kvality práce a je významná pre plánovanie špecializovaných štúdií, nielen v národnom, ale aj v medzinárodnom kontexte (20). Súčasťou tvorby takýchto registrov je aj príspevok patológa, a to:

- ku kvalitnej diagnóze a identifikácii diskutovaných parametrov, čo si neraz vyžaduje „druhé“ konzultačné vyšetrenie patológom-špecialistom,
- vytvorenie „protokolu“ vyšetrenia, vrátane tvorby špeciálnych diagnostických protokolov bioptického vyšetrenia (11, 12).

Úloha a možnosti patológa v diagnostike priebehu nádorového ochorenia

Možnosti a hranice bioptického vyšetrenia nádoru, ktoré boli diskutované v rámci jeho primárnej

diagnostiky, sa uplatňujú aj pri sledovaní priebehu nádorového ochorenia. Patológ môže byť konfrontovaný s nárokmi na bioptické vyšetrenie tkaniva pacienta s už predtým diagnostikovaným a liečeným nádorovým ochorením napr. pri:

- diagnostike efektu terapie a jej vplyvu na organizmus – vrátane zhodnotenia postterapeutického stavu tkaniva (napr. krvotvorby v kostnej dreni, hodnotenie posttransplantačných biopsií a pod.) a prípadnej tzv. reziduálnej nádorovej choroby,
- diagnostikom potvrdení progresie nádorového ochorenia – môže ísť o miestnu progresiu (parametre stagingu), alebo o progresiu v zmysle zhoršenia parametrov gradingu – napr. o dediferencovanie nádoru (karcinómu) smerom k menej diferencovaným formám, alebo o analogické zmeny iných nádorov, ako je blastická transformácia primárne malobunkových lymfómov, alebo blastická kríza chronických leukémií, a pod.,
- diagnostikom potvrdení remisie nádorového ochorenia v spektre od kompletnej remisie (vrátane verifikácie jej pretrvávania) po parciálnu, s uplatnením požiadaviek na morfológickú, imunohistochemickú, resp. molekulovo-biologickú verifikáciu remisie (tzv. molekulová remisia aj s uplatnením metodiky kvantitatívnej RT-PCR),
- diagnostikom potvrdení relapsu nádorového ochorenia,
- pri diagnostike sekundárnej malignity.

V tejto súvislosti je potrebné sa zmieniť o nových zmenách terapeutických postupov pri manažmente niektorých nádorových ochorení, keď extenzívnejšiemu bioptickému vyšetreniu nádoru predchádza predoperačná terapia, najmä chemoterapia. Vtedy sa požiadavka predterapeutického histologického vyšetrenia nádoru nahrádza inými zobrazovacími a laboratórnymi vyšetreniami, napr. identifikáciou sérových markerov. Tak napr. podľa Heynsa a spol. (9) vysoká sérová hladina prostatických špecifických antigénov je faktorom pozitívnej prediktívnej hodnoty na úrovni takmer 98 %, ktorý môže nahradiť histologickú diagnózu pri obmedzených možnostiach získania bioptického materiálu. Podobne sa postupuje pri indikovaní predoperačnej terapie celého radu iných nádorov (napr. detského veku a pod.). Postterapeutické bioptické vyšetrenie musí zohľadniť skutočnosť, že predoperačná terapia mení vzhľad nádorového tkaniva. Preto sa vtedy zvyšujú nároky na jeho interpretáciu (zvlášť pri absencii údajov o pôvodnej morfológii, fenotype a pod.), vrátane nutnosti aplikácie nových princípov bioptickej diagnostiky – napr. určovania tzv. regresného skóre nádorového tkaniva „poškodeného“ terapiou (17)

Diagnostika postmortálna

Postmortálna diagnostika a analýza nekroptického materiálu bola tradičnou súčasťou práce patológa. Má miesto pri verifikácii správnosti diagnózy a terapie nádorového ochorenia, rovnako je dôležitá aj pre objavenie tých nádorov, ktoré ostali počas života pacienta nespoznané. Okrem vedeckého prínosu a odborného významu pre kontrolu kvality zdravotnej starostlivosti je nekroptická analýza súčasťou spresnenia údajov o výskyte nádorových ochorení v populácii.

Nové právne úpravy slovenského zdravotníctva priniesli k 1. 1. 2005 zásadnú zmenu, podľa ktorej pitva a nekroptická analýza už nie sú súčasťou poskytovania zdravotnej starostlivosti. Preto kompetencie v tejto oblasti plne prevzal Úrad pre dohľad nad zdravotnou starostlivosťou.

Záver

V predloženej prehľade sme sa pokúsili sumarizovať stav dnešnej bioptrickej diagnostiky, „umenia“ a zodpovednosti patológa nielen z pohľadu jeho úloh, možností a obmedzení, ale aj z pozície snahy pochopiť nároky, ktoré na nás kladie súčasná onkológia a náš „spoločný“ pacient. Extenzívna analýza všetkých tu dotknutých problémov však nebola a ani nemohla byť cieľom a ani ambíciou predloženej práce, a to aj pre potrebu dodržania limitov jej rozsahu.

Podakovanie

Ďakujem pani Božene Slezákovej za techniko-administratívnu pomoc pri kompletizácii najmä tabuľkovej časti tejto práce.

Prezentované výstupy boli čiastočne súčasťou vedeckej práce podporenej grantom VEGA SR č. 1/1193/04.

prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.
Ústav patologickéj anatómie JLF UK a MFN,
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: plank@jfm.uniba.sk

Literatúra

1. Bilous M, Ades C, Armes J. Predicting the HER2 status of breast cancer from basic histopathology data: an analysis of 1500 breast cancers as part of the HER2000 International Study. *Breast* 12, 2003, s. 92–98.
2. Bordi C, D'Adda T, Pizzi S, et al. The assessment of malignancy in endocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Current Diagn. Pathol.* 8, 2002, s. 421–429.
3. Crocker J. Demystified... molecular pathology in oncology. *J. Clin. Pathol. – Molec. Pathol.* 55, 6, 2002, s. 337–347.
4. Fait V, Chrenko V, Gatěk J. Sentinelová biopsia u karcinomu prsu a neoadjuvantní chemoterapie. *Klin. Onkol.* 18, 3, 2005, s. 77–79.
5. Fletcher CDM, Berman JJ, Corless Chr., et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors – a consensus approach. *Hum. Pathol.* 33, 5, 2002, s. 459–465.
6. Fletcher CDM. An updated based on the new WHO classification. In: *Update in Pathology 2005, Zborník 20. kongresu Európskej spoločnosti patológov, Paríž, 3.–8. september 2005*, s. 434–437.
7. Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet Oncol.* 5, 2004, s. 292–302.
8. Hassoun J, Bataillard A, Voigt JJ, et al. Standards, options and recommendations 2004: good practice guidelines for second opinion in anatomic and surgical pathology in oncology (integral report). *Ann. Pathol.* 25, 2, 2005, s. 149–171.
9. Heyns CF, Naude AM, Ahmed G, et al. Serum prostate-specific antigen as surrogate for the histological diagnosis of prostate cancer. *South Afr. Med. J.* 91, 8, 2001, s. 685–689.
10. Hsi ED, Tubbs RR, Lovell MA, et al. Detection of bcl-2/J(H) translocation by polymerase chain reaction – A summary of the experience of the molecular oncology survey of the College of American Pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 126, 8, 2002, s. 902–908.
11. Kajo K. Bioptrické vyšetrenie prostaty I. Punkčná biopsia, transuretrálna resekcia a radikálna prostatektómia. *Klin. urol.* 1, 2005, s. 8–11.
12. Kajo K, Machálek K. Bioptrické vyšetrenie prostaty II. Histomorfologické ukazovatele pri karcinóme prostaty. *Klin. urol.* 1, 2005, s. 13–17.
13. Kajo K, Szépe P, Plank L. Peroperačná biopsia – indikácie, podmienky jej realizácie a interpretácia z pohľadu patológa. *Slov. chirurgia, akceptované, in press 2006*.
14. Kodet R, Mrhalová M, Krsková L, Mandáková P, Kalinová M. Život patologa medzi molekulami – výstroj a výzbroj pro přežití. *Klin. Onkol.* 17, 1, 2004, s. 3–8.
15. Kolář Z. Základní poznatky o molekulárních mechanizmech vývoje některých epitelových, solidních mesenchymových a neuroektodermových nádorů. *Klin. Onkol.* 17, 3, 2004, s. 77–84.
16. Lossos I, Czerwinski DKJ, Alizadeh AA, et al. Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *New Engl. J. Med.* 350, 18, 2004, s. 1829–1837.
17. Nagtegaal ID. Prognostic assessment of colorectal cancer by pathological staging. In: *Update in Pathology 2005, Zborník 20. kongresu Európskej spoločnosti patológov, Paríž, 3.–8. september 2005*, s. 133–134.
18. Národný onkologický register SR: Medzinárodná klasifikácia chorôb pre onkológiu. 2. vydanie, slovenská verzia. NOR, Bratislava 1998, s. 237.
19. Plank L. Klasifikácia malígnych lymfómov. *Transf. Hematol.* 11, suppl. 2, 2005, s. 55–59.
20. Trněný M, Ivášková I, Kozák T, et al. Význam klinického registru nemocných s lymfomou – prínos, možnosti a limitace. *Klin. Onkol. suppl.* 2004, s. 84–87.

Martin Sameš a kol. Neurochirurgie

Učebnice pro lékařské fakulty a postgraduální studium příbuzných oborů

Česká republika patří mezi státy s nejvyšším výskytem kolorektálního karcinomu ve světě. Každý druhý nemocný, který onemocní rakovinou tlustého střeva, je v průběhu choroby vystaven problému s jaterním metastatickým postižením. Jen malé procento těchto nemocných je možné radikálně operovat. Kniha se zabývá léčbou této velké skupiny pacientů s nerezekabilními jaterními nádory a poskytnout tak průvodce v multimodální léčbě pro chirurgy, radiology, onkology i praktické lékaře. Jsou zde popsány chirurgické postupy při léčbě jaterních nádorů pomocí radiofrekvenční ablace (RFA). Najdeme zde kapitoly zabývající se historií léčby, přehled ostatních destruktivních metod, léčbu jaterních metastáz, léčbu primárních jaterních tumorů, komplikace této léčby, onkologickou léčbu, zkušenosti z plzeňského pracoviště a experimentální část. a poskytnout tak průvodce v multimodální léčbě pro chirurgy, radiology, onkology i praktické lékaře.

Maxdorf, 2006, s. 94, edice Jessenius, ISBN 80-7345-063-1.

Objednávejte na www.maxdorf.cz

