

A PATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK SZEREPE A „CÉLZOTT” TERÁPIA KIALAKÍTÁSÁBAN, HATÁSÁNAK MONITOROZÁSÁBAN ÉS A BETEGSÉGEK KIMENETELÉNEK ELŐREJELZÉSÉBEN

Kopper László

az orvostudomány doktora
Simmelweis Egyetem I. sz. Patológiai
és Kísérleti Rákkutató Intézet
kopper@korbi.sote.hu

Tímár József

az orvostudomány doktora
Országos Onkológiai Intézet
Tumor Progressziós Osztály
jtimar@oncol.hu

A genetika és az informatika fejlődése olyan módszereket bocsátott a rendelkezésünkre, amelyek egészen új perspektívákat jelentenek a patológusok számára. A patológusi tevékenység alapvetően diagnosztikus, egy adott minta alapján kell megállapítani a betegség meglétét vagy annak hiányát, és előző esetben azonosítani azt a kórképet vagy alapjelenséget, amely a klinikus számára a terápia megtervezését lehetővé teszi. Az évtizedek, sőt évszázadok óta felgyülemlett tapasztalat, főleg mikroszkópos tapasztalat, amely kapcsolatot teremtett a morfológiai megjelenés és a klinikai kép, majd a lefolyás között, igen sok esetben ma is a kezelés egyik legfontosabb támpontja. Az is igaz azonban, hogy a morfológiai kép és a betegség klinikai viselkedése között nincs mindig egyértelmű összefüggés, azonos kép járhat igen eltérő klinikummal, és azonos klinikai események mögött eltérő morfológia húzódhat meg. Az említett molekuláris patológiai módszerek alkalmazása olyan új ismereteket eredményezhet, amelyek részben a betegségek kialakulásában és lefolyásában

szereplő geno- vagy fenotípusbeli változásokat képesek azonosítani, részben ezek birtokában az eddigieknél pontosabb, okszerűbb, azaz „célzottabb” kezelést tudnak tervezni és alkalmazni. A továbbiakban néhány általános szempontot említünk, illetve néhány szolid tumoron nyert tapasztalatról számolunk be. (Az onkológiai témák előtérbe állítása csak a szerzők érdeklődési körét mutatja, de természetesen igen sok nem daganatos megbetegedés esetében is polgárjogot nyertek a molekuláris patológiai módszerek.)

Molekuláris osztályozás és célpontok a daganatok növekedésében

E kötet részletesen tárgyalja a modern vizsgáló módszereket, így csak az általunk tárgyalt téma szempontjából fontosakat említjük. Ma már széles körben elfogadott, hogy a daganatok kialakulásáért elsősorban a genomban bekövetkező változások tehetők felelőssé. Ezek a változások érinthetnek nagy kromoszómaszakaszokat vagy egyes géneket, géneken belüli szerkezeti elemeket (különböző típusú

mutációk, telomeráz aktiválódása révén stb.), vagy éppen a gén működését befolyásoló szabályzókat (például a gén promoterének metiláltsága, a hisztonok acetiláltsága). A genom hibái következtében „károsodnak” a sejt alapvető programjai, mint például a sejtosztódás és a sejthalál, vagy a sejt és környezete kapcsolatának szabályzása. A genom hibáinak felhalmozódását elősegítik a sejt hibajavító rendszerének zavarai, de befolyásolják olyan tényezők is, mint a károsító anyagok (karcinogének) sejtbe történő felvétele (például multihidroreisztenzia fehérjék aktivitása) vagy a metabolizmusban részt vevő enzimek működése. (Utóbbiak esetében ismertté vált a genetikai polimorfizmus, az egyéni különbségek részbeni magyarázataként.) A genom zavarai a fehérjék működésének zavaraiiban nyilvánulnak meg, hiszen ezek a sejtlelet programjainak végrehajtói. A fehérjék a transláció után számos módosuláson eshetnek keresztül (foszforiláció, acetiláció, glikoziláció stb.), amelyeknek megváltozása ugyancsak szabályozási rendellenességeket eredményezhet. Napjainkban ezeknek a genom- és fehérjeszinten bekövetkező eseményeknek az azonosítása áll előtérben azzal a feltételezéssel, hogy fel tudjuk ismerni azokat a hibákat, amelyek meghatározók a daganatok kialakulása, növekedése és terjedése során; és ha ezeket ismerjük, akkor terápiás szempontból *célpontként* szolgálhatnak. A patológia ezek azonosításában vesz részt, és ehhez forrásként szövetbankokat (zömmel formalinban fixált és paraffinba ágyazott, valamint különbözőképpen hűtött anyagok), valamint „friss” mintákat használhat. Ezekkel a mintákkal ma már rendkívül sok módszer elérhető.

Napjainkra tankönyvi adattá vált, hogy a daganatok kialakulását génhibák sorozatának megjelenése kíséri. Ezek között lehetnek

a tumor viselkedését jobban vagy kevésbé meghatározó hibák. Felderítésük a daganatki alakulás menetében a célpontkutatás egyik eszköze lehet. Először vastagbélrákok esetében vizsgálták, hogy mi a kapcsolat a normális hámtól az invazív és az áttétet adó daganatig vezető, morfológiailag azonosítható állomások (különböző súlyosságú diszpláziák, adenóma, *in situ*, majd invazív karcinóma) és az ezekben fellelhető molekuláris elváltozások között. Kiderült, hogy bár azonosítható ilyen génhiba-menetrend, ez alól igen sok kivétel lehet. Ennek ellenére tapasztalati tény lett, hogy a vastagbél-daganatok kialakulásában az egyik legelső lépés az APC-gén károsodása, amelyet ezért kapuőrző (gatekeeper) génnek is neveznek, jelölül annak, hogy e rendszer épségének, a vastagbél homeosztázisának legfőbb őrzője az APC, és ennek mindenképpen károsodnia kell ahhoz, hogy a vastagbélhámsejtek funkciójának változásában súlyos szabályozási hibák alakuljanak ki. Be kell vallanunk, hogy ennek az ismeretnek a gyakorlati értéke egyelőre titok, bár valószínű, hogy a szomatikus őssejtekkel kapcsolatos vizsgálatok fognak e génhiba jelentőségére végleg fényt deríteni. Tüdőben (pontosabban a hörgőkben), ha az alveoláris és bronchioláris hámsejtek útját követjük a laphám diszplázián és metaplázián, valamint adenomatózus hiperplázián keresztül a laphámrákig vagy adenokarcinómáig, akkor az első génhibákat a K-RAS és β -katenin (az esetek 18 % és 10 %-ában) mutációi jelentik a legjellegzetesebb kromoszómális változást, a 3p LOH (80 %) mellett. Utóbbi, feltételezhetően, számos gén inaktiválódását okozza (például FHIT, RAS-SFI, SEMA3B). Ezt követi a p16 (70 %), a pRb (15 %), a p53 (50 %) és a 13q kromoszóma-vesztés. Lényegében hasonló génhibákat találtak a neuroendokrin jellegzetességeket

mutató sejtek esetében is (3p LOH 80 %, pRb inaktíválás 90 %). Elsősorban a laphámrákok esetében vált világossá, hogy a daganatban, sőt a daganatelőtti állapotokban jelentkező génhibák közül nemegy a morfológiailag normálisnak látszó hámszövetekben is jelen van, jelezve azt, hogy a karcinogénnel történő expozíció az egész rendszert (az egész mezőt) elérte. Nyilvánvaló, hogy az ilyen elemzések, amelyeket szinte minden daganattípus esetén elvégeztek, célja a daganatkialakulás és progresszió során fellépő kulcsfontosságú génhibák felismerése.

A daganatok molekuláris diagnosztikája szolgálja tehát adott mintában a terápiás célpontok azonosítását, ugyanakkor elősegíti azt is, hogy a célpontok alapján a daganatok egymástól elkülöníthetőek legyenek. Így alakulhat ki a molekuláris szempontok szerinti osztályozás, ami nem szükségszerűen, de egybeeshet az eddigi morfológiai felosztásokkal. Nyilvánvaló, hogy bármilyen, akár régi, akár új klasszifikációnak akkor van értelme, ha az a terápiás döntéshozatalt megkönnyíti. Ennek a molekuláris osztályozásnak első példáját a diffúz nagy B-sejtes limfómák szolgáltatták, amelyeken kimutatták, hogy e morfológiailag aránylag homogén, de klinikailag igen különbözően viselkedő daganat a molekuláris jellemzők tekintetében legalább két nagy alcsoportra osztható: a főleg csíracentrumban található és a főleg aktivált limfociták génexpressziós profiljára emlékeztető daganatokra. Előbbi csoportnak jobb volt a prognózis, elsősorban azért, mert a terápiára jobban reagált. Hasonló törekvésekkel ma már lényegében minden daganat esetében találkozunk. A szolid daganatok között ilyen molekuláris alapú felosztást találunk emlőrákoknál, de jól ismert a kromoszómális eltérések és a vesedaganatok szövettani megjelené-

se közötti kapcsolat is. Míg a génexpressziós profil a genom (azaz DNS) aktivitásának megismerésére szolgál, addig a fehérjék egyedi vizsgálata mellett ma már mód van azok csoportos értékelésére is. Ilyen morfológiához kötött módszer a szöveti (tissue) mikroarray, amelynél adott fehérjére vonatkozóan egyszerre akár több száz minta vizsgálatát is el tudjuk végezni. Számos daganat esetében a genomikai osztályozás mellett már megkísérelték adott daganattípus proteomikai jellemzését. Mindez előrevetíti annak a lehetőségét, hogy egy daganat esetében – főleg a terápia szempontjából – nem a morfológiai, hanem a molekuláris diagnosztika lesz a döntő. Az említett vizsgálatok zöme patológiai mintákon is elvégezhető, ezért rendkívül megnőtt az ezeket sok évtizede őrző archívumok jelentősége. Ennek többek között az az oka, hogy ezek a minták a betegségek klinikai lefolyásának ismeretében lehetővé tesznek olyan retrospektív vizsgálatokat, amelyek hozzájárulnak annak megítéléséhez, hogy a molekuláris klasszifikáció valóban több, a klinikum számára relevánsabb információkat szolgáltat-e, mint az eddigi morfológiai értékelés.

Elvileg lehetetlennek, vagy elég reménytelennek tűnik, hogy egy génhiba befolyásolása (a gén gátlásának vagy pótlásának útján) a daganatnövekedést érdemben megakadályozhatja, hiszen bármelyik daganattípus esetén a génhibák sokaságát mutathatjuk ki. Mégis lehetett olyan célpontokat találni, amelyek a terápiában már ma hasznosíthatók. Ennek valószínűleg az az oka, hogy egy-egy daganat növekedése bizonyos génhiba jelenlétének függvényévé válhat (onkogén addikció). A célzott terápia talán legelső képviselője az ösztrogén receptor volt, hiszen ennek jelenléte nélkül az emlőrák hormonterápiáját ma sem lehet javasolni. Az emlőrák szolgáltatta

a következő példát is az EGFR- (epidermal growth factor receptor) család egyik tagjával, a HER2-vel (EGFR2), amelynek immunhisztokémiai és/vagy fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) való kimutatása kell a receptort gátló gyógyszer (Herceptin) alkalmazásához. Az *és/vagy* nem véletlen, mert a HER-2 támadáspontú kezelések kapcsán derült ismételtén fény arra, amit már az ösztrogén receptor esetén is sejtettünk, hogy az immunhisztokémiai pozitívitas nem feltétlenül esik egybe a gátlószere adott klinikai válasszal. Ugyanez a helyzet minden célpont esetében, azzal a különbséggel, hogy az azonosításhoz egyre több módszer áll rendelkezésünkre, és így pontosabban körvonalazható az indikáció. Az immunhisztokémia antitesteket használ, amelyeknek a specificitása és érzékenysége igen eltérő lehet. Tovább bonyolíthatja a helyzetet, hogy sok esetben az sem mindegy, hogy a célpontot jelentő molekula melyik részét mutatjuk ki, hiszen például a sejtmembránt átszelő receptorok esetében támadhatjuk a sejtből „kilógó” részt (extracelluláris domén, ez az, amelyik a környezettel, elsősorban a jellel, azaz a liganddal való kapcsolatot biztosítja), és a sejtbe „belógó” részt (intracelluláris domén, amely a jeltovábbításért felelős) is. Mindkettőnél a funkcionális állapotot a térszerkezet befolyásolja, amelyet társreceptorok, a receptorhoz kapcsolódó egyéb, gátló vagy serkentő fehérjék, illetve módosulások, mint például a foszforiláció, határoznak meg. A legújabb vizsgálatok éppen arra keresnek választ, hogy a diagnosztikában használt antitestek milyen pontossággal ismerik fel a célpontot. Arra is csak a patológiai vizsgálat tud választ adni, hogy a reakció milyen intenzitású, sőt arra is, ami rendkívül fontos lehet, hogy milyen sejteken vagy sejtekben (a daganatsejtek mellett lehet a célpont

például a stromasejteken is), és ezen belül milyen lokalizációban jelentkezik a pozitívitas. Egyre több adat szól amellett, hogy például a sejtfelszíni receptorok képesek eljutni a sejtmagba, és e két helyen (a sejtfelszínen és a sejtmagban) eltérő jelátviteli utakat aktiválhatnak. A FISH elsősorban az onkohematológiai betegségek diagnosztikájában nyert polgárjogot, de egyre több szolid tumor esetében is alkalmazzák (például HER2 vagy EGFR- amplifikáció kimutatása emlőrákban, illetve tüdőrákban, vagy transzlokációk azonosítása lágyszövetdaganatokban). A FISH által azonosított célpontok között a legismertebb a krónikus mieloid leukémiára jellegzetes transzlokáció (gén/darabok kölcsönös áthelyeződése) (t:9;21), melynek eredményeként olyan fúziós fehérje keletkezik, amely csak a daganatsejtekben található, és funkcióját tekintve a daganatsejt túlélését és szaporodását segíti elő. Ennek kimutatása alapvető a célzott kezelés, azaz a Gleevec alkalmazásához. Erről a szerről kiderült, hogy más jelátvivőket is képes gátolni, így hatékony gyógyszere lett például a gasztrointesztinális stromatumornak (GIST) is. Ebben az esetben a c-KIT kimutatása vár a fent említett módszerekre. (Orosz et al., 2005)

A sort lehetne folytatni, hiszen egyre több olyan potenciális célpont tűnik fel, amely a patológiai mintákból azonosítható. Ez a szaporodó tapasztalatok szerint nemcsak azt jelenti, hogy a kérdéses molekula jelen van-e, hanem például azt is, hogy milyen a térszerkezete, amelyet többek között a mutációk megváltoztathatnak. Ilyen mutáció jöhet létre – és még formalinban fixált anyagon is kimutatható – például az EGFR esetében. A daganat kialakulásához és növekedéséhez úgy járulhat hozzá az EGFR, hogy külső jel nélkül (!) aktiválhatja saját magát, azaz az intracellu-

lárís doménben levő „zsebhez” ATP kötődik, ligand nélkül is. Ez a foszforiláció teszi lehetővé azt, hogy a receptorhoz más fehérjék is kapcsolódjanak, és ezzel az üzenet aktiválni tudja a sejt túlélését és proliferációját elősegítő végrehajtó programot. Kiderült, hogy bizonyos receptorgátlók (pl. a kis molekulású Iressa és Tarceva) főleg mutált vagy amplifikált EGFR esetében hatékonyak. Teljesen érthető, hogy ma nem kissejtes tüdőrákok esetében, főleg adenokarcinómáknál ezek meghatározása a terápia előfeltétele. (Kopper – Tímár, 2005; Schwab et al., 2005).

A klinikusok és patológusok számára egyaránt nagy probléma, ha a kimutatott célpont ellenére a célpont ellen kialakított szer nem hat, vagy ha akkor is tapasztalható hatás (nyilván klinikai próbák keretében), ha a célpont nincs jelen. (Legalábbis nem mutatható ki.) E látszólagos ellentmondás feloldására ismerünk már néhány magyarázatot. Jól tudjuk, hogy a daganatokban idővel egyre több genomikai zavar jön létre, és azt is, hogy a túlélés szempontjából a legellenállóbbak sokszor kiszelektálódnak. Nem biztos ezért sajnos, hogy a primer tumorban kimutatott hiba, például az említett EGFR-mutáció az áttétekben megtalálható; de már arra is van példa, hogy újabb mutációk „teszik tönkre” a gyógyszer kötődési helyét, és így alakul ki rezisztencia. Ilyen tapasztalatok alapján fogalmazható meg az, hogy adott patológiai mintában már nemcsak a gyógyszerérzékenységért, hanem a rezisztenciáért felelős génhibákat is ki kellene mutatni a kezelés bevezetése előtt. Ez a példa is aláhúzza, hogy talán soha nem volt még ilyen követelő igény arra, hogy a patológia és a klinikum összehangoltan működjenek, részben egymással, részben a gyakorlathoz egyre közelebb kerülő alapkutatókkal, hiszen a betegeknek tett megfigyelések serkentik a

kutatást, ez pedig a hatékonyabb gyógyszerek és klinikai protokollok tervezését.

Prognosztikus patológia

A „klasszifikáló patológia”, amely a pragmatikusnak tekinthető végső diagnózis alapja volt, mára átalakulóban van. A szaporodó bizonyítékok alapján egyre kevésbé elégíti ki a klinikus (és a beteg) igényeit, aki a betegség lefolyásával és lehetőleg annak terápiás lehetőségével kapcsolatban is információra tart igényt. Ennek ma talán a legnagyobb jelentősége a daganatos betegségek esetében van, ahol a patológiai stádiummeghatározás a terápiás stratégia felállításának elengedhetetlen feltétele. Ez a stádiummeghatározás olyan alapvető kérdés pontos megválaszolását is igényli, mint a daganat tényleges és pontos mérete, amire nézve a képalkotó eljárások bár képesek információval szolgálni, de a stromális reakció vagy a daganat körüli ödéma jelentős hibákat okozhat. A másik igen fontos, a terápiás döntést és a prognózist befolyásoló kérdés: a daganat teljesen eltávolításra került-e, azaz a sebészi szél daganatmentes-e. Ennek a kérdésnek a megválaszolása már a műtét alatt is lényeges lehet a reszekció kiterjesztése miatt. A patológiai feldolgozás során makroszkóposan, mikroszkóposan, újabban pedig molekuláris eszközökkel lehet és szükséges kérdéses esetekben igazolni, illetve kizárni a sebészi szél tumoros érintettségét.

A patológiai stádiummeghatározás következő szintje a tumor mérete után a környező anatómiai határokhoz való viszony megállapítása (melanóma esetében a dermális mélység, vastagbélrák esetében a bélfali struktúrákhoz való viszony, mint például az izomréteg vagy szeróza érintettsége).

A harmadik szempont a patológiai stádiummeghatározásban a progresszió kimutatá-

sa: a testüregekben való szóródás (hasüregi disszemináció gyomor-bél rendszeri daganatok vagy petefészekrák esetében, mellüregi disszemináció tüdőrák esetében), a regionális nyirokcsomók érintettsége. Ez utóbbi pontos megállapításánál a klinikus és a patológus együttműködésének egyik, mára klasszikus példájává vált az „őrszem” (sentinel) nyirokcsomó-technikájának bevezetése (Thompson et al., 2005). Ennek lényege az, hogy a regionális nyiroklánc „vakon végzett” kiterjesztett eltávolítása helyett célzottan vizsgálható az a néhány nyirokcsomó, amely a primer daganat esetében drenáló szerepet játszik. Ekkor radioaktív, illetve festékes jelöléssel infiltrálják a primer daganat közvetlen környezetét a műtét előtt. A jelölő anyagot a nyirokkeringés a regionális őrszem szerepet betöltő nyirokcsomóba viszi, ami így könnyedén azonosítható, s így szelektíven vizsgálható abból a szempontból, hogy érintett-e a metasztatikus folyamatban, akár már műtét közben is.

Természetesen nem mindegy, hogy milyen érzékeny módszerrel vizsgáljuk a daganat jelenlétét: makroszkópos, mikroszkópos vagy molekuláris szinten. Utóbbi alkalmazásával egyre nő a daganatsejt kimutatásának érzékenysége, hiszen akár egy tumorsejt is kimutatható a nyirokcsomóban. Természetesen ennek a molekuláris azonosításnak a klinikai jelentősége más, mint a mikroszkópos áttéteké (>0,2 mm <2 mm). Az őrszemnyirokcsomó gyakorlatilag teljes feldolgozása válhat szükségessé, mai javaslatok alapján elsősorban szövettani módszerekkel. A kisebb, fénymikroszkóposan kérdéses sejtcsoportok azonosítása elsősorban az immunhisztokémia bevetését igényli. Ez a technika igen sikeres volt a bőr malignus melanómáinak, az emlőrákok és a fejnyci daganatok pontos stádiummeghatározásában. Az eljárásnak igen nagy hasz-

na az is, hogy ennek révén a nem indokolt nagy blokkdisszekciók elkerülhetővé válnak, ami a későbbi nyirokkeringési szövödmények megelőzésének leghatékonyabb módja.

A hematogén disszemináció bekövetkezésének előrejelzése a kivett primer tumor analízisével szintén nagy jelentőségű. A patológus feladata az érbetörés jelenségének vizsgálata, ami a folyamat első lépésének meghatározásából áll. Eddig az ilyen vizsgálatokat egyszerű fénymikroszkópos módszerekkel végezték, H&E festett metszetek felhasználásával. Újabban ismereteink bővülésével jelentősége lett annak is, hogy pontosan meg lehessen állapítani: nyirok- vagy vérérbetörésről van-e szó (ami nem mindegy, hiszen a limfatikus és hematogén szóródás elkülönítését jelenti). Ehhez nyújtanak segítséget a nyirok- és a vérerek specifikus jelölései, ami lehetővé teszi a kérdés egyértelmű tisztázását.

Ennek a folyamatnak további eseménye az ún. *molekuláris staging* (Zieglschmid et al., 2005). Ekkor a perifériás vérből, vagy még gyakrabban a csontvelőből tesz kísérletet a patológus arra, hogy a keringő daganatsejteket kimutassa. Az alkalmazott diagnosztikus eszközök között az immuncitokémia és a nukleinsavat felhasználó molekuláris módszerek egyaránt előfordulnak, természetesen eltérő érzékenységgel, mert míg az immuncitokémia még a legérzékenyebb módszerekkel kiegészítve is csak 1 daganatsejt/10⁵ normális sejt érzékenységet ér el, addig a molekuláris technológiák egy nagyságrenddel kedvezőbbek. Egy ideig nagy vita volt arra nézve, hogy mi is a tényleges klinikai jelentősége az ilyen vizsgálatoknak, hiszen a különféle malignus daganatok esetében „túlságosan gyakran” lehet keringő daganatsejteket találni, illetve csontvelői érintettséget kimutatni. Az újabb klinikai adatok azonban egyre inkább arra

mutatnak, hogy ennek a finom stádiummeghatározásnak van klinikai és prognosztikai jelentősége igazoltan melanómában, emlőrákban és gyomor-bél rendszeri rákokban, mert a hosszú távú túlélés szempontjából kedvezőtlen tényező a daganatok jelenléte.

A patológiai diagnosztika igen izgalmas területe az áttétek vizsgálata (Tímár et al., 2002). Gyakran felmerül a kérdés: hogy a talált tumor primer vagy áttéti-e, és ha áttét, akkor honnan származik. Ez az egyik legnagyobb intellektuális és technológiai kihívás a patológus felé, aminek korábban csak igen mérsékelt sikerrel tudott megfelelni, és sokkal inkább támaszkodott megérzéseire, mint tudományos evidenciákra. Ez is jelentősen megváltozott az elmúlt évtizedekben, elsőként az immunhisztokémai technológia fejlődésével, majd az érzékenyebb molekuláris technikák csatasorba állításával. Az adott daganatfélések jellegzetes fehérjemarkereinek kimutatásával a feltett kérdések gyakran egyértelműen megválaszolhatók, illetve a molekuláris vizsgálatok még az igen hasonló szövettani szerkezetű daganatok esetében is (például adenokarcinómáknál) igazolni tudják a tumor pontos eredetét a jellegzetes genetikai eltérések kimutatásával. Ezek az érzékeny technikák azért is kerültek előtérbe az áttétek differenciáldiagnosztikájában, mert gyakran nem az egész áttét kerül eltávolításra, hanem abból csak túbiopszia vagy citológiai vizsgálat történik, amely kis mennyiségű szövetet vagy sejtmintát bocsát csak rendelkezésre, ezért a klasszikus morfológiai vizsgálatokra esetleg csak kevéssé alkalmas, viszont a fehérje- és génexpressziós vizsgálatok számára elegendő anyagot szolgáltat.

Ez a terület más szempontból is nagy fejlődésen megy keresztül. Sokáig az volt az elfogadott nézet, hogy a klinikai döntések

(sebészi beavatkozások és terápiás modalitások kiválasztása) a primer tumorból származó információkra alapuljanak, ezt tükrözi a mai klinikai protokollok többsége. Ugyanakkor egyre több klinikai vizsgálati adat gyűlt össze arra vonatkozóan, hogy ha lehetséges, akkor célszerű mintát nyerni az áttéti szövetekből az egyes terápiás célpontok jelenlétének ellenőrzésére, hiszen egyáltalán nem biztos, hogy a malignus tumor a disszemináció során őrzi még eredeti geno-/fenotípusát. Miután a progrediáló daganat esetében legtöbbször kemoterápiát alkalmaznak, azok célpontjainak ismételt meghatározása a metasztatikus szövetből különösen indokolt.

A korszerű patológia ma már arra is fel tudja használni a molekuláris technológiákat, hogy a *terápia hatékonyságát monitorozzák*. Erre elsősorban a perifériás vér és a csontvelőbiopszia sorozatos vizsgálata alkalmas, ahol a mintában lévő daganatsejtek megfelelő markergén(ek) alapján történő meghatározása kvantitatív módszerekkel (áramlási citometria vagy valós idejű PCR-rel) érzékenyen és korán jelezheti a daganatsejtek válaszreakcióját esetleg hónapokkal azelőtt, hogy a képalakítók érzékelné tudnák. Hematológiai malignitások esetében a minimális reziduális betegség kimutatása a lehető legérzékenyebb módszerekkel a mindennapi klinikai gyakorlat része (Zieglschmid et al., 2005), és várható, hogy a szolid daganatok esetében is fokozatosan azzá válik. Másrészről, az ilyen típusú klinikai monitorozás nagy segítséget jelent az új terápiás eljárások pontos molekuláris hatásmechanizmusainak tisztázásához és így a hatékonyabb modalitások kialakításához.

Kulcsszavak: *daganat, osztályozás, stádiummeghatározás, molekuláris diagnosztika, célzott terápia, prognózis*

IRODALOM

- Kopper László – Tímár József (2005): Genomics of Lung Cancer May Change Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Pathology and Oncology Research*. 11, 5–10.
- Orosz Zsolt – Tornóczky T. – Sági Z. (2005): Gastrointestinal Stromal Tumors: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 136 Cases. *Pathology and Oncology Research*. 11, 1, 11–21.
- Schwab Richárd – Peták I. – Pintér F. – Szabó E. – Kánya M. – Tamási A. – Várkonyi E. – Almási A. – Szokolóczy O. – Pápay J. – Moldvay J. – Kéri Gy. – Kopper L. (2005): Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR): célpont a tüdő adenocarcinómájának kezelésében. *Orvosi Hetilap*. 146, 2335–2342.
- Thompson, John F. – Uren, R. F. – Scolyer, R. A. – Stretch J. R. (2005): Selective Sentinel Lymphadenectomy: Progress to Date and Prospects for the Future. *Cancer Treatment and Research*. 127, 269–287.
- Tímár József – Csuka O. – Orosz Zs. – Jeney A. – Kopper L. (2002): Molecular Pathology of Tumor Metastasis. II. Molecular Staging and Differential Diagnosis. *Pathology and Oncology Research*. 8, 204–219
- Zieglschmid Veit – Hollmann C. – Bocher O. (2005): Detection of Disseminated Tumor Cells in Peripheral Blood. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 42, 155–196.

