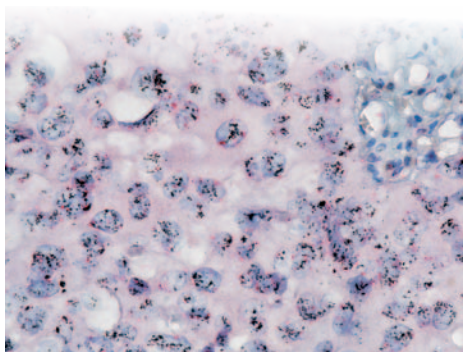
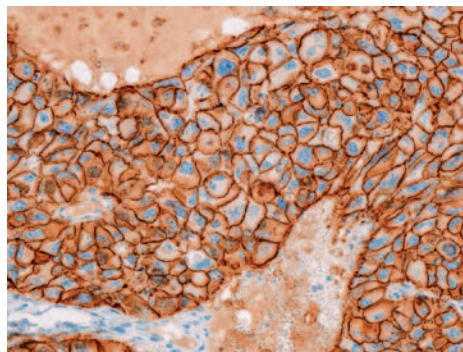
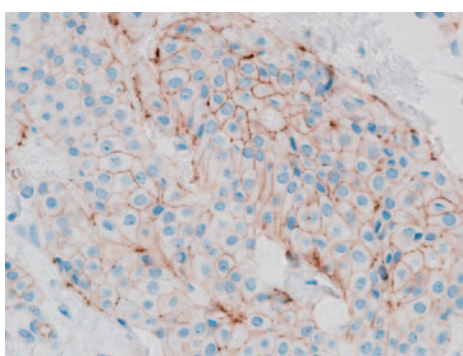
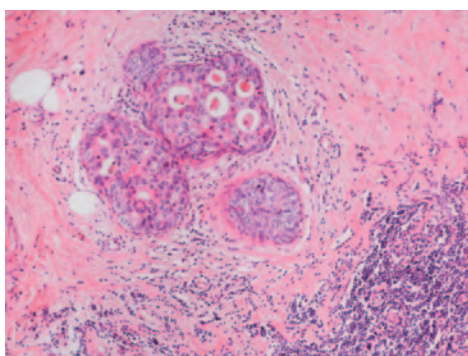


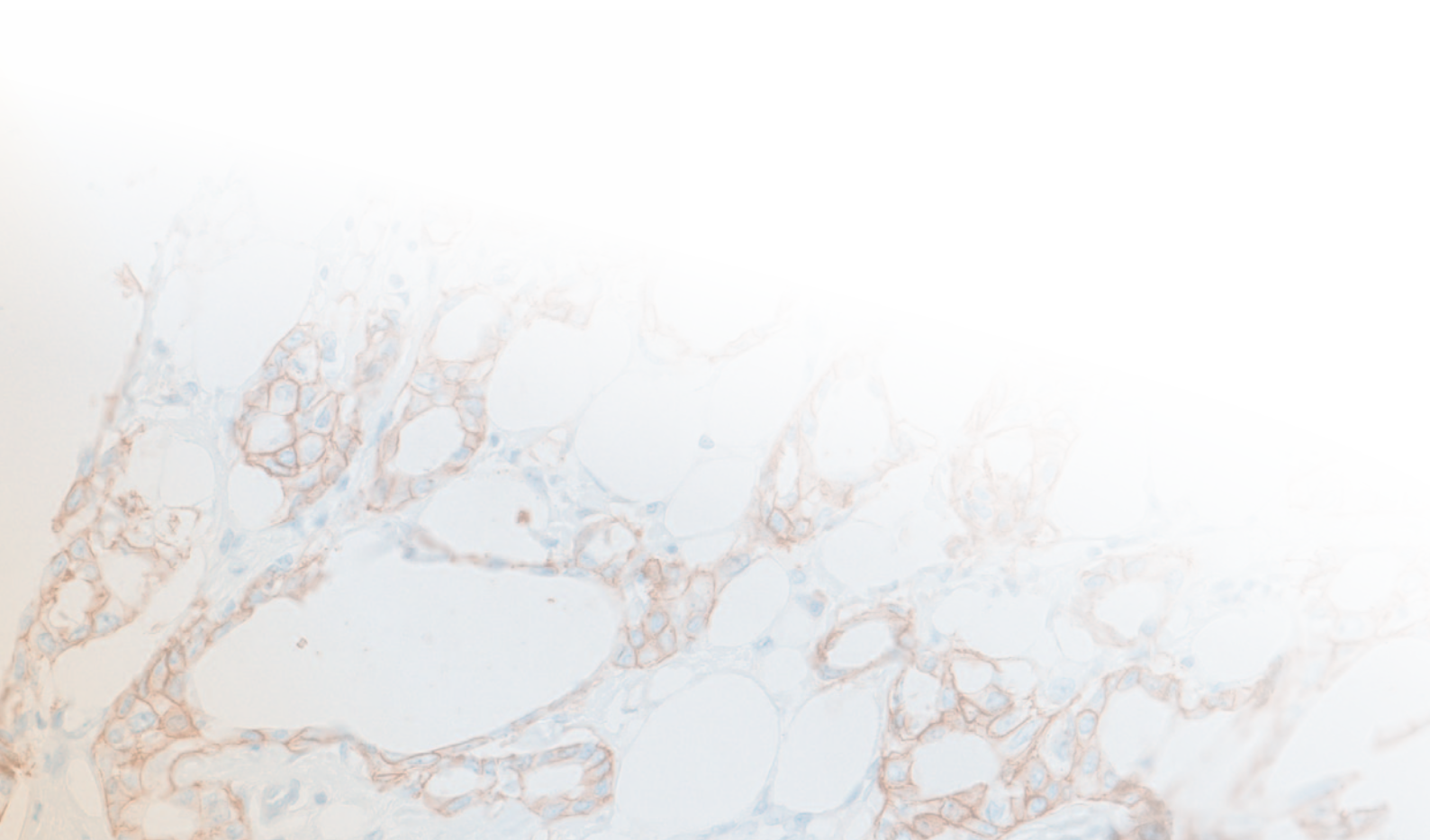
Společnost
českých patologů
Verze 2013



Doporučený postup pro zpracování a vyšetření bioptických vzorků prsu

Rudolf Nenutil, Aleš Ryška





Úvod

Bioptické vzorky prsu odebírané k určení či potvrzení diagnózy karcinomu prsu lze podle typu odběru rozdělit na:

» **primárně diagnostické** (punkční biopsie, excisní biopsie), které slouží hlavně ke stanovení či ověření diagnózy. Naprostou převahu zde tvoří punkční biopsie (core-cut, core needle, tru cut). Excize jsou prováděny jen výjimečně (např. M. Paget, podezření na kožní infiltraci, ulcerované nádory, podezření na inflamatorní karcinom, rozsáhlá ložiska mikrokalcifikací). peroperační (biopsie prováděné na zmražených vzorcích tkáně k předběžnému určení diagnózy a zjištění rozsahu léze), na jejichž základě se rozhoduje o rozsahu chirurgického výkonu. Peroperační biopsie jsou nevhodné k diagnostice ložisek nehmavných a lézí pod 10 mm. V současné době je lze považovat spíše za nouzové řešení pro větší léze, které nebyly adekvátně diagnostikovány core needle biopsií.

» **definitivně diagnostické** (lumpektomie, kvadrantektomie, jednoduché mastektomie nebo radikální mastektomie). Jde o resekce celého prsu nebo jeho části zaujímající celou oblast léze nebo kvadrantu prsu, ve které se léze nachází.

Zpracování materiálu

Následující doporučení se týkají postupů popisu, zpracování a vyhodnocení tkáňových vzorků podle typu biopsie. Obsahují parametry nepodkročitelné (uvozeno „vždy“ nebo „minimálně“) a parametry považované za optimální (uvozeno „doporučeno“).

Obecná pravidla

Biologický materiál lze zpracovat po fixaci nebo v nefixovaném stavu. Okamžité zpracování umožňuje odběr pro speciální účely (kryokonzervace nádoru, odběr pro molekulárně genetická vyšetření, apod.) a zajišťuje optimální fixaci. Vcelku fixovaný materiál zase lépe zachovává anatomické poměry, zvl. vztah k resekčním okrajům. Histopatologické vyšetření léze za účelem její diagnostické klasifikace má podle současných poznatků absolutní prioritu před vyšetřením molekulárně-biologickým, mikrobiologickým či kryokonzervací v tkáňové bance. Odběr části tkáně pro tyto účely může provádět pouze erudovaný patolog a to jen za předpokladu, že odběr tkáně nepovede k ohrožení validity histopatologické klasifikace léze. Fixace musí být vždy prováděna neutrálním (pufovaným) formalínem, je třeba vyžadovat okamžité vložení vzorku do fixačního roztoku; je nutno dbát na dostatečný nadbytek fixační tekutiny a adekvátní čas fixace (nejméně 6 hod., nepřesáhnout výrazně 24 hod).

Vyhodnocení vždy zahrnuje histotypizaci léze, tam kde to umožňuje velikost resp. reprezentativnost vzorku dále „grading“, „staging“ léze (pT). Histopatologický „typing“ i „grading“ je prováděn dle recentní verze klasifikace WHO, histopatologický „staging“ dle posledního vydání TNM klasifikace.

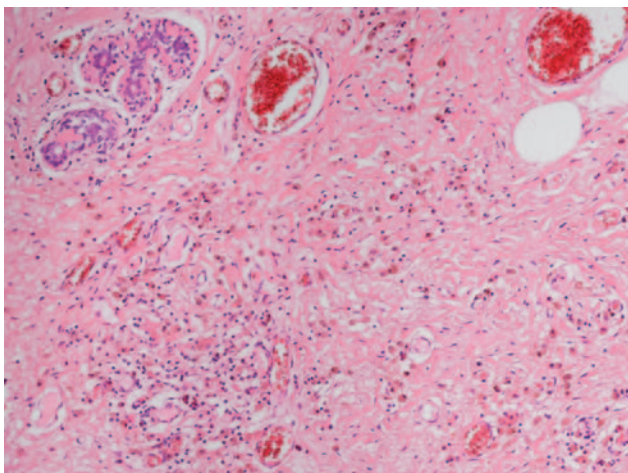
Pokud to velikost vzorku umožní, je vhodné stanovení odhadu procentuálního zastoupení in-situ složky a vyjádření k angioinvasi vždy (a to i negativní) alespoň z HE řezů; je možno použít imunohistochemický průkaz krevních a lymfatických endotelií. U resekčních výkonů je nezbytné stanovení vzdálenosti nádoru od nejbližší resekční linie s uvedením, zda se jedná o invazivní nebo neinvazivní (in situ) komponentu nádoru. Určení prediktivních a prognostických parametrů - „rating“ (stanovení ER, PR a HER-2/neu) je nutné provádět vždy v případě nově diagnostikovaného invazivního karcinomu. Záleží na dohodě s klinikem, zda je rating prováděn v punkční biopsii nebo až v definitivním materiálu z resekčního výkonu. Pokud byla detekce prediktivních markerů provedena z core cut biopsie a výsledek hodnocení byl negativní či sporný, je vhodné vyšetření zopakovat z resekátu.

V případě že se jedná o nádor po neoadjuvantní léčbě, je nutné vyjádření ke stupni regrese. Doporučujeme některou ze semikvantitativních klasifikací regrese, např. podle Chevalliera nebo Mandarda, u hodnocení stupně odpovědi je vždy nezbytné uvést, dle jakého klasifikačního schématu byla odpověď hodnocena.

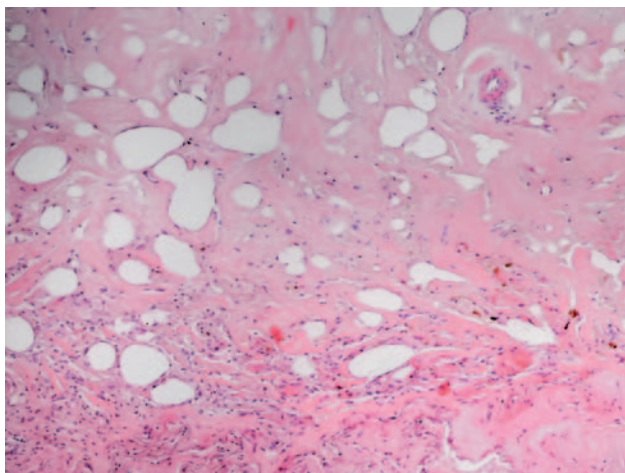
Tabulka 1. Hodnocení regrese nádoru po neoadjuvantní chemoterapii

Popis	Stupeň Mandard
Absence reziduálních nádorových buněk, jen fibróza	1
Sporadické nádorové buňky ve fibróze	2
Více nádorových buněk, fibróza převažuje	3
Více nádorových buněk, nádor převažuje	4
Bez známek regrese	5
Popis	Stupeň Chevallier
Absence nádorových buněk, kompletní regrese	1
Perzistence in situ komponenty, invazivní složka chybí	2
Reziduální invazivní nádor, zřetelné regresivní změny po terapii	3
Jen minimální regresivní změny, invazivní nádor perzistuje	4

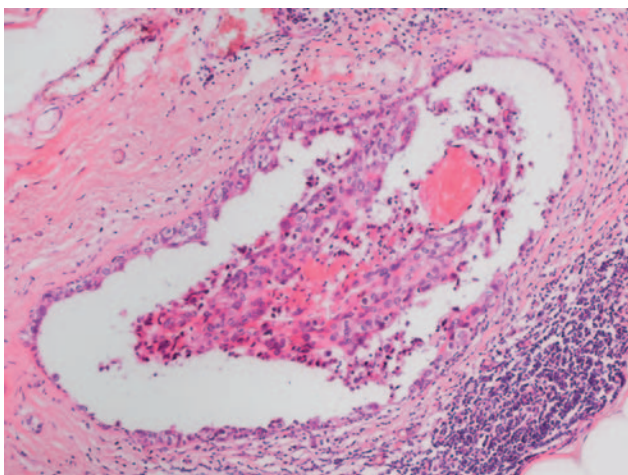
Chevallier 1 - kompletní patologická odpověď po neoadjuvantní terapii. Je patrná úplná absence nádorových buněk, ve stromatu jsou pouze známky jizvení, úklidové reakce a staršího krvácení.



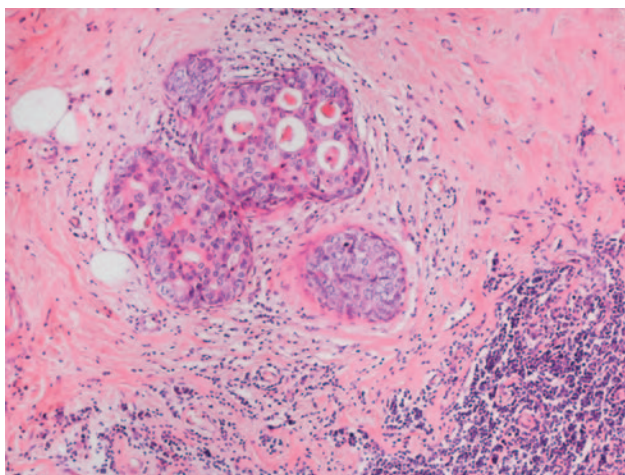
Chevallier 1 - kompletní patologická odpověď po neoadjuvantní terapii. Stroma je výrazně hyalinizované, místy s počínající dystrofickou kalcifikací. Nádorové buňky chybí.



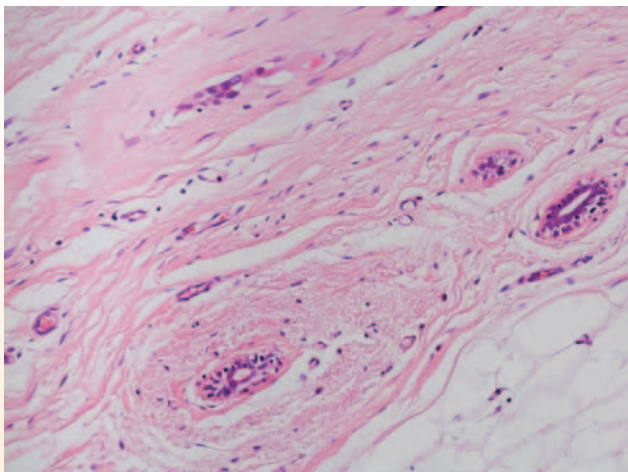
Chevallier 2 - inkompletní patologická odpověď po neoadjuvantní terapii. Perzistují struktury in situ rostoucího nízce diferencovaného duktálního karcinomu. Invazivní komponenta přítomna není.



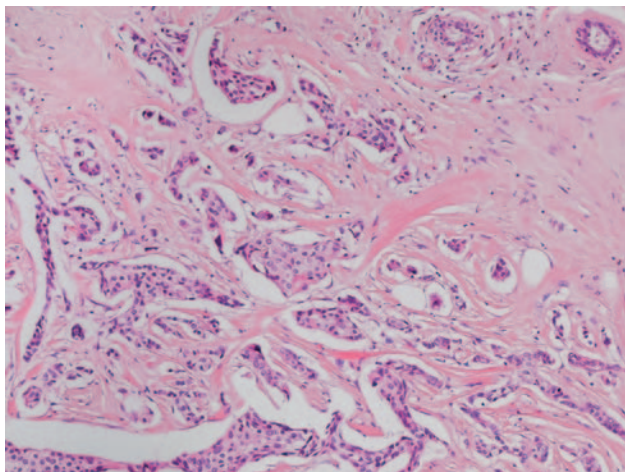
Chevallier 2 - inkompletní patologická odpověď po neoadjuvantní terapii. Znárodněna je in situ složka kancerizující terminální duktulo-lobulární jednotku. Ve stromatu je nápadná chronická zánětlivá infiltrace.



Chevallier 3 - inkompletní patologická odpověď po neoadjuvantní terapii. Ve stromatu je kromě původních drobných vývodů patrná i ojedinělá skupina nádorových buněk invazivního karcinomu.



Chevallier 4 - nádor jeví jen minimální změny vyvolané neoadjuvantní chemoterapií (fibróza až hyalinizace stromatu, jako je vidět zde, v některých případech jsou patrná ložiska nekrózy).



Specifika zpracování a hodnocení různých typů vzorků

» Punkční biopsie (core cut) včetně vakuové mammotomie

Popis vždy zahrnuje počet punkčních válečků. Vždy zpracování veškerého materiálu. Z důvodu zhmždění je u nádorů někdy obtížné a nepřesné stanovení „grade“, při odběru vzorků z důvodu mikrokalciifikací je nutný jejich popis (včetně popisu absence), je možno použít RTG vyšetření nativní tkáně či para-finových bločků. Není-li vzorek podle mínění patologa reprezentativní z hlediska diskrepance mezi rentgenologickým a mikroskopickým nálezem, je nutno toto výslovně uvést v závěru.

Rating je možné provést i v punkční biopsii, ale přesnějšího výsledku je jednoznačně možné dosáhnout až z definitivního vzorku. Proto doporučujeme stanovení prediktivních markerů provádět jen ve výjimečných případech (např. před zahájením neoadjuvantní chemoterapie).

» Excizní biopsie

Popis: Velikost nejméně v jednom rozměru. Barva, konzistence, viditelné ložiskové změny. Excize obsahující kůži nutno orientovat tak, aby řezy byly vedeny kolmo na kožní povrch. Povrch excize (resekční okraje) je vhodné označit tuší pro snazší ozřejmení vztahu léze k okrajům.

Počet bloků: u malých diagnostických excizi vždy zpracování veškerého materiálu, jinak viz lumpektomie. Staging léze (pTNM) je možné provést jen tehdy, pokud je léze kompletně odstraněna a je jasný vztah okolním strukturám.

» Lumpektomie a kvadrantektomie

Popis: Zaznamenává se celkový tvar, velikost a charakter vzorku (tukový, fibrózní). Pokud je přítomna makroskopicky patrná léze, popisuje se její tvar, konzistence, velikost (minimálně v největším rozměru, doporučeny tři rozměry), vzdálenost od okrajů exstirpátu (minimálně od nejbližšího resekčního okraje, doporučeno popsat vzdálenost od všech okrajů, pokud je menší než 10 mm). V případě opakované (zajišťovací) resekce pro pozitivní okraje nebo resekce po předchozí mammotomii je nutné podrobněji popsat dutinu po předchozí primární biopsii, včetně rozměrů a charakteru indurované oblasti kolem dutiny, velikosti vlastní dutiny, jejího obsahu a tloušťky stěny.

Zpracování: Celý vzorek s výjimkou kožního povrchu je nutné označit tuší a sériově prokrajovat ve směru kolmém ke kůži. V případě, že je tumor nehmátný (klinicky pod 5 mm), je předpokládána pouze in situ komponenta nebo u zajišťovacích resekátů, doporučuje se přikrojení po fixaci. Pokud je patrná dutina po předchozím zákroku, je nutné ji vždy důkladně vyšetřit, doporučuje se odebrat ze stěny dutiny alespoň 4 bloky, a to z oblastí s největším podezřením na nádor. Pokud nelze odebrat až 4 bloky pro malé rozměry dutiny, zpracuje se celá.

Počet bloků: Makroskopicky nezřetelné léze (doporučuje se provést RTG vyšetření lamel vzorku a při odběru se řídit RTG nálezem): minimálně 2-3 bloky na 1 cm suspektních fibrózních ložisek nebo největšího rozměru exstirpátu, je-li tukový. Viditelná ložiska do 10 mm kompletní zablokování, 10-40 mm: minimálně 2 bloky na 1 cm největšího rozměru ložiska, nad 40 mm - 8-10 bloků. U vícečetných nádorů standardním způsobem vyšetřit největší ložisko, ostatní možno redukovat až na 1-2

bloky na ložisko. Dále vždy 1-2 bloky z oblastí mimo viditelnou lézi. Vždy je nutno materiál vyšetřit tak, aby byl jednoznačně patrný vztah nádoru (u multifokálních či multicentrických nádorů pak vztah všech nádorových ložisek) k resekčním okrajům. U makroskopicky dobře viditelné léze: 1 blok orientovaný kolmo na okraj z každého okraje, který je makroskopicky bližší než 10 mm, ideálně i s částí tumoru. U makroskopicky nezřetelné léze: 1-2 bloky z každého okraje, nejlépe tangenciálně orientované („shaved margins“).

» Mastektomie

Popis: Zahrnuje údaje o velikosti vzorku (s udáním tří rozměrů), změn na kůži (edém, fixace kůže nad ložiskem, přítomnost kožních retrakcí, ulcerací, jizev, ran), o volné pohyblivosti nebo fixaci spodinové fascie pod ložiskem, případně o adhezi (části) pektorálního svalu ke spodině, vzhledu bradavky, okrajích resekátu. Dále po prokrajování je nutné zaznamenat lokalizaci, tvar, barvu, konzistenci a velikost všech suspektních ložisek.

Zpracování: okraje resekátu by měly být označeny tuší, v případě blízkosti tumoru u resekčního okraje je toto zcela nezbytné. Pozornost je třeba věnovat axilárnímu pólu resekátu, kde mohou být uloženy 1-2 lymfatické uzliny, které by měly být identifikovány a vyšetřeny. V případě, že je tumor blízko pod kůží a je suspekce na infiltraci kůže, je třeba vyšetřit tumor v kontinuitě s kůží. Současně by mělo být provedeno i vyšetření bradavky. Pokud neexistuje podezření na Pagetovu chorobu, stačí jeden příčný řez přes vrchol bradavky a přilehlou část dvorce. V opačném případě se prokrajuje sériově celá bradavka v intervalu asi 2-3 mm. U pacientek po neoadjuvantní chemoterapii, kde není nádor makroskopicky patrný, je nezbytné vyšetřit všechny tužší vazivové partie z oblasti, kde byl původně přítomen nádor. Počet bloků z makroskopicky viditelné léze: viz lumpektomie.

Počet bloků z okrajů: viz lumpektomie.

» Axilární disekce

Popis: Je třeba zaznamenat počet, a v případě nápadných odchylek i velikost, barvu a konzistenci nalezených lymfatických uzlin. Pokud je axilární obsah chirurgem kompletně odebrán, pohybuje se počet nalezených lymfatických uzlin okolo 10-25.

Zpracování: Každá z nalezených lymfatických uzlin by měla být vyšetřena v separátním bloku. Pro lepší zviditelnění lymfatických uzlin v tukové tkáni se je možné použít speciální fixativa obsahující kyselinu octovou (Bouin, Carnoy, Methacarn); je však třeba upozornit, že použití těchto fixativ znemožní provedení vyšetření FISH na těchto vzorcích (má význam u vzorků z metastatického nádoru, který může mít jiný fenotyp než primární nádor).

Zásadní je zjištění celkového počtu lymfatických uzlin, počtu uzlin s metastázou karcinomu a uvedení poměru negativních a pozitivních uzlin. Dále by měl být zaznamenán typ metastázy (izolované nádorové buňky, mikrometastáza, makrometastáza) a případné prorůstání nádoru skrze pouzdro uzliny do okolního tuku. Pokud je nalezeno méně než 10 uzlin a je vyloučeno, že by chirurg provedl jen tzv. nízkou disekci, mělo by se v archivovaném zbytkovém materiálu pátrat po zbývajících uzlinách.

Pravidla pro histopatologický „rating“

Povinností je vždy vyšetřit expresi hormonálních receptorů (estrogenových (ER) a progesteronových (PR)) a status HER-2/neu (c-erbB-2) u všech nově diagnostikovaných invazivních karcinomů. Hormonální receptory u in situ lézí (DCIS a LCIS) je doporučeno vyšetřit na vyžádání klinika v těch případech, kde onkolog uvažuje o hormonální terapii nádoru. Jakékoli jiné prognostické či prediktivní znaky je doporučeno vyšetřovat, pokud je jejich stanovení vyžadováno klinikem, recentně se jedná zejména o hodnocení proliferace pomocí imunohistochemického stanovení Ki67. Laboratoř patologie, která stanoví jako první diagnózu invazivního karcinomu prsu, je zodpovědná za zajištění imunohistochemického vyšetření ER, PR i HER-2/neu. V případě, že pracoviště nemá odpovídající technické vybavení či zkušenosti s imunohistochemickou technikou, požádá některé z jiných, technicky a metodicky adekvátně vybavených, pracovišť o provedení patřičných vyšetření. Provádění imunohistochemie i ISH na vzorcích fixovaných či zpracovaných nestandardním způsobem se nedoporučuje, neboť může být zatíženo značnými artefakty, případně nemusí být vůbec proveditelné. Výsledek může být ovlivněn rovněž prodlouženou fixací ve formalínu, případně u objemných vcelku fixovaných resekátů autolýzou.

» Vyšetření hormonálních receptorů:

Imunohistochemické vyšetření ER a PR má být prováděno na formalínem fixovaných a do parafínu zalitých tkáňových vzorcích všech invazivních karcinomů prsu, jejich recidiv a vzdálených metastáz.

Vyšetření se hodnotí vždy v invazivní složce karcinomu.

U synchronních vícečetných nádorů s identickou morfologií je akceptovatelné vyšetření i pouze u jednoho ložiska (zpravidla největšího). Metodika zpracování materiálu a vyhodnocení výsledků barvení se řídí aktuálními doporučeními ASCO a CAP. V laboratoři se zavedeným systémem kontroly kvality dle normy ISO 15189 (s akreditací ČIA nebo auditem NASKL) metoda podléhá povinnosti externího hodnocení kvality (EHK). Při stanovení negativního výsledku vyšetření receptorů je nutné vždy přihlídnout k vnitřní pozitivní kontrole v řezu (vývodové epitelie), pokud je přítomna. Jestliže je vnitřní kontrola rovněž negativní, mělo by vyšetření být opakováno s agresivnějším demaskováním antigenu či z jiného bloku; v případě opakovaně negativního výsledku i ve vnitřní kontrole hodnoceno jako neinterpretovatelné (tedy nikoli jako negativní!). Při vyhodnocení je třeba kromě interpretace (negativní – pozitivní) vždy uvádět % pozitivních jader. V případě, že po dohodě s kliniky je použit i jiný skórovací systém, například H-skóre (% pozitivních jader x intenzita barvení vyjádřena subjektivně 3 stupni, 1 – slabá, 2 – střední, 3 – silná) apod., je nutno vždy uvést rozsah škály možných hodnot výsledného skóre. Práh pozitivivity ER a PR se doporučuje stanovit na 1% pozitivních jader nádorových buněk. Do výsledků se doporučuje zaznamenat použitou protilátku (zdroj, u monoklonálních i klon).

» Vyšetření Ki67

Vyšetření se hodnotí v invazivním karcinomu postupem doporučeným v materiálu Mezinárodní pracovní skupiny (Dowsett et al.). Etablovaný program EHK není v ČR recentně dostupný.

» Vyšetření HER2

Vyšetření se hodnotí vždy pouze v invazivním karcinomu; v případě, že nádor sestává z invazivní i neinvazivní složky, in situ komponenta se nehodnotí. U pacientek, kde není k dispozici vzorek primárního nádoru s invazivní komponentou, je nutné pro-

vést vyšetření metastázy nebo lokální recidivy. U nádorů rostoucích výhradně in situ je vyšetření HER2 bezpředmětné. Stanovení HER2 je třeba provádět a interpretovat ve vzájemném kontextu histologického, imunohistochemického a hybridizačního vyšetření kvalifikovaným histopatologem, zejména za účelem objektivního rozlišení struktury invazivního a neinvazivního karcinomu. Hodnocení je prováděno buď na úrovni proteinu (imunohistochemicky), nebo na úrovni DNA (in situ hybridizací). Imunohistochemické vyšetření slouží k určení overexpresy proteinu HER-2/neu (synonymum c-erbB-2). U většiny případů koreluje overexpresy proteinu s amplifikací genu HER-2/neu (konkordantní fenotyp); stanovení amplifikace genu se provádí pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH), případně chromogenní in situ hybridizace (CISH) či in situ hybridizace s impregnací stříbrem (SISH). Doporučeno je sekvenční testování nejprve pomocí imunohistochemie (IHC) a u případů pozitivních a případů se zvýšenou pravděpodobností diskordantního fenotypu (IHC-/ISH+, viz níže) následně ověření pomocí in situ hybridizace (ISH). Alternativou tohoto postupu je in situ hybridizace prováděná v referenčních laboratořích přímo jako vyšetření s konečnou platností.

Metodika zpracování materiálu a vyhodnocení výsledků barvení se řídí aktuálními doporučeními ASCO a CAP. V laboratoři se zavedeným systémem kontroly kvality dle normy ISO 15189 (s akreditací ČIA nebo auditem NASKL) podléhá metoda povinnosti externího hodnocení kvality (EHK).

Při hodnocení imunohistochemie se používá skóre založené na membránové pozitivitě (0 až 3+); stupně 0 a 1+ se považují za negativní výsledek, výsledek 2+ je slabě pozitivní (hraniční) a musí být vždy doplněn vyšetřením ISH. Výsledek 3+ je silně (jednoznačně) pozitivní a postačující pro indikaci léčby v případě, že vyšetření bylo provedeno certifikovaným kitem v referenční laboratoři. Do výsledku se doporučuje zaznamenat užitou protilátku (zdroj, u monoklonálních i klon). Pro vyhodnocení amplifikace pomocí ISH platí recentní kritéria ASCO/CAP. K cílené anti-HER2 léčbě jsou indikovány pacientky, které jsou imunohistochemicky silně pozitivní (3+) (tj. s overexpresí proteinu) a/nebo ISH pozitivní (tj. s amplifikací genu).

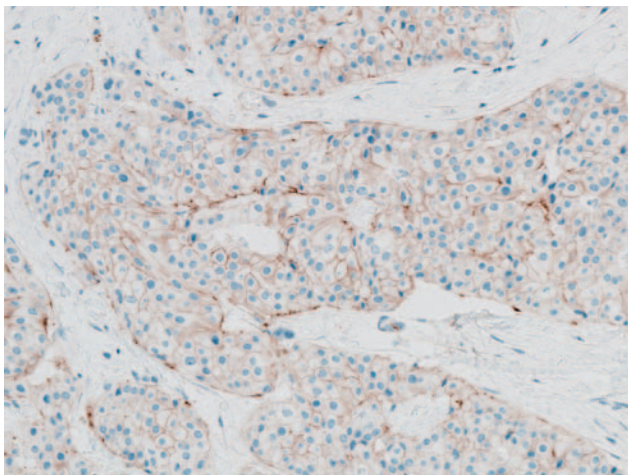
Nádory, které mají zvýšenou pravděpodobnost diskordantního fenotypu, jsou takové, které splňují podmínku, že jsou jiné než lobulární, mucinózní či tubulární, a zároveň vykazují nízkou nebo nulovou expresi estrogenních a/nebo progesteronových receptorů (<10 %).

Pro indikaci cílené anti-HER2 terapie je v ČR vyžadováno ověření všech výsledků v tzv. referenčních laboratořích (RL), jejichž síť je definována plátcí zdravotní péče po dohodě se Společností českých patologů. Seznam těchto pracovišť je uveden níže. Platí, že v RL musí být ověřeny všechny případy s výsledkem imunohistochemie 2+ a 3+ a dále případy se zvýšenou pravděpodobností výskytu diskordantního fenotypu. Všechny vzorky v RL jsou – jak imunohistochemicky, tak in situ hybridizací – vyšetřovány výhradně certifikovanými kity.

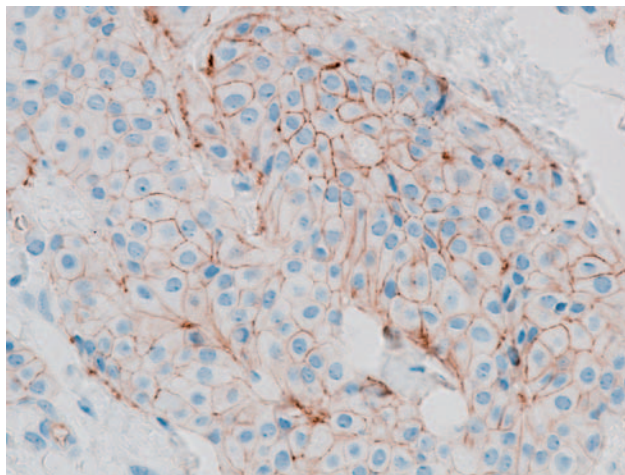
Závěr vyšetření HER2 z RL musí obsahovat výsledek imunohistochemie, v případě provedení vyšetření ISH také průměrný počet signálů HER2 a hodnotu poměru HER2/CEP17 (v případě provedení duální ISH) a dále jednoznačně vyjádření, že vzorek splňuje či nespĺňuje kritéria HER2 pozitivity. Toto vyjádření je vodítkem pro onkologa stran volby adekvátní léčby.

Vyšetřování HER2 metodami jinými, než uvedeno výše (např. RT-PCR, stav HER2 zjištěný z vyšetření OncotypeDX, apod.) je v tuto chvíli považováno za experimentální postup, který nemůže standardní vyšetření IHC/ISH nahradit.

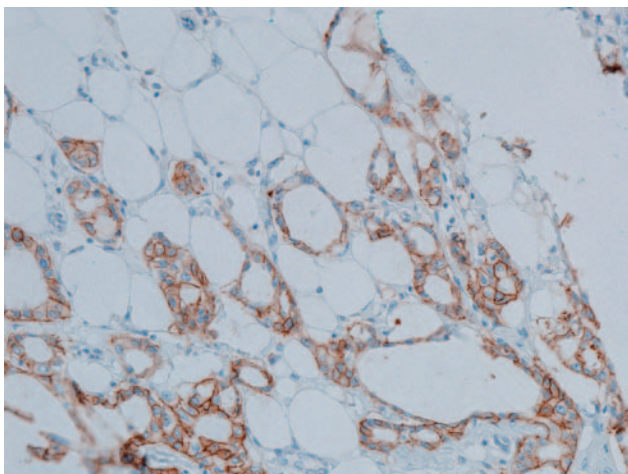
HER2 imunohistochemické skóre 2+ - je patrná slabá kompletní membránová pozitivita u naprosté většiny nádorových buněk.



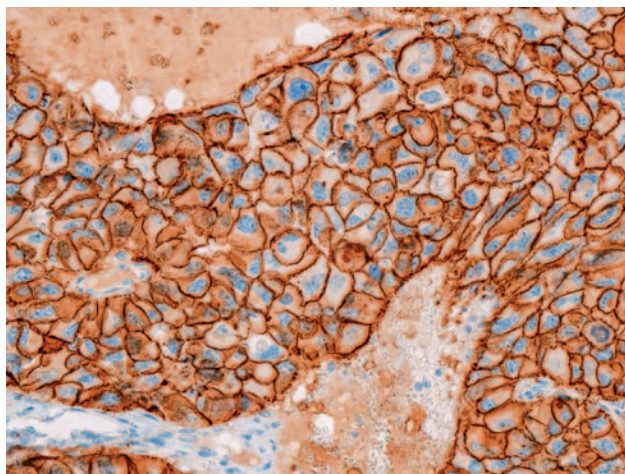
HER2 imunohistochemické skóre 2+ - detail slabé kompletní membránové positivity.



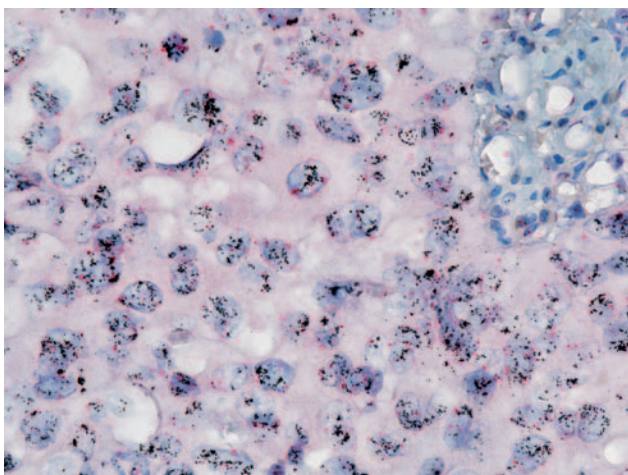
HER2 imunohistochemické skóre 2+ - středně silná a místy i silná převážně inkompletní membránová pozitivita většiny nádorových buněk.



HER2 imunohistochemické skóre 3+ - silná kompletní membránová pozitivita prakticky všech nádorových buněk.



Vyšetření pomocí SISH - vysoká amplifikace. Poměr počtu signálů genu HER2 (černé tečky) vůči počtu signálů centromerické oblasti chromozomu 17 (červené tečky) výrazně převyšuje 4. Černé signály místy splývají a tvoří tzv. clustery.



Vyšetření pomocí SISH - nízká amplifikace. Poměr HER2/CEP17 jen lehce přesahuje hranici 2. V řadě buněk je patrná monosomie chromozomu 17.

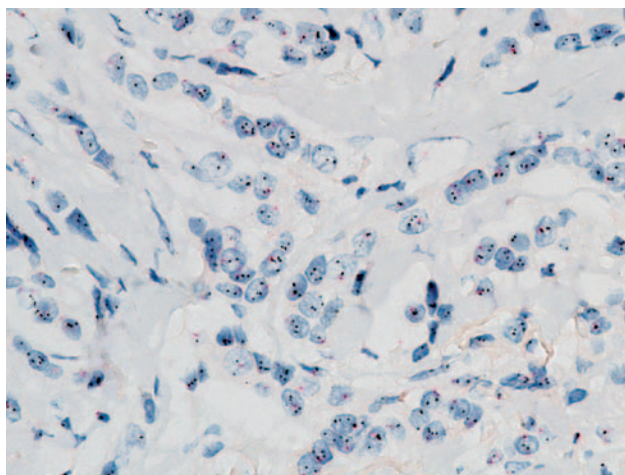


Schéma 1: Vyšetření HER2 pomocí **imunohistochemie** (upraveno dle Wolff AC et al, JCO 2013)

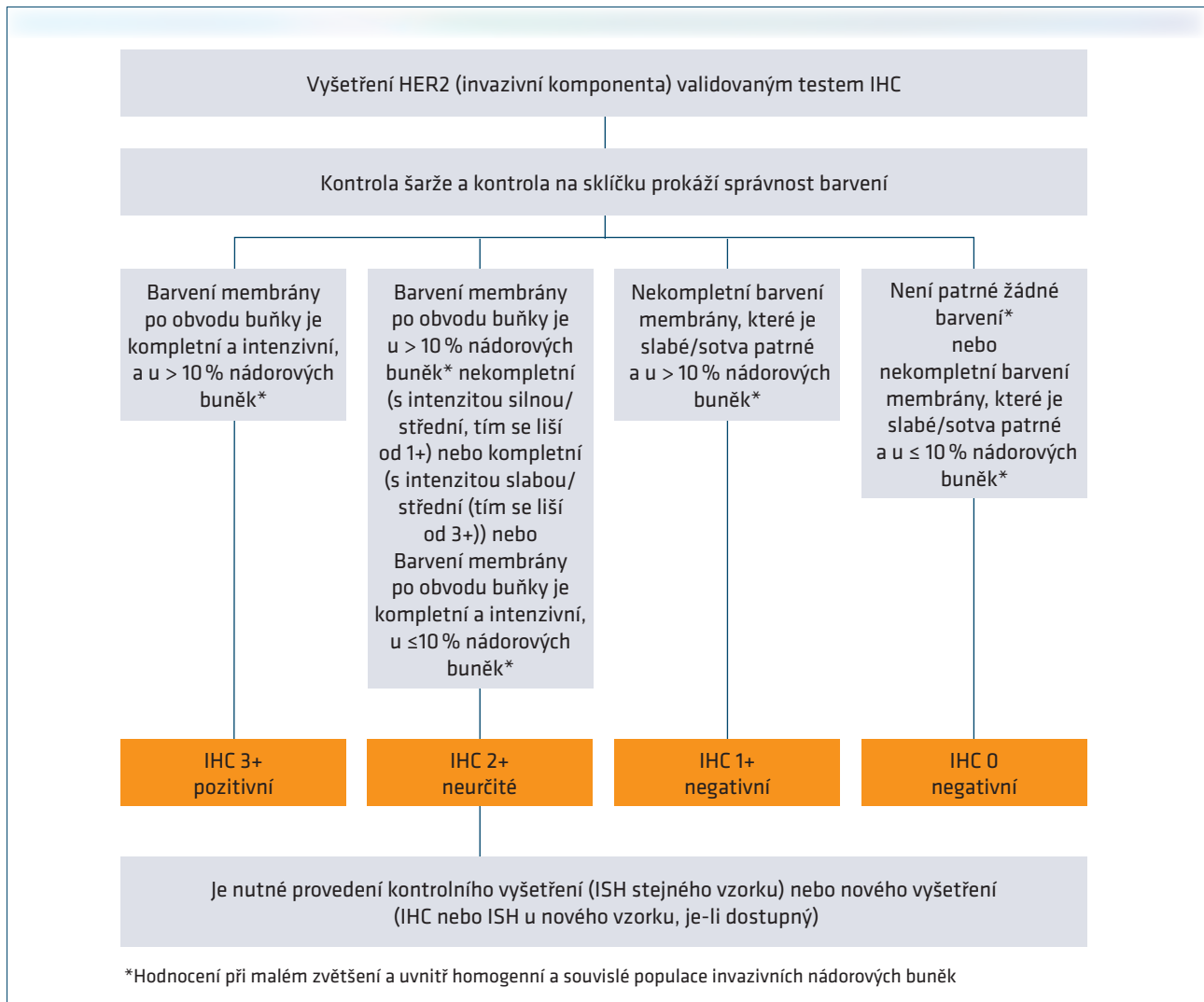


Schéma 2: Vyšetření HER2 pomocí *in situ* hybridizace s jednou sondou (upraveno dle Wolff AC et al, JCO 2013)

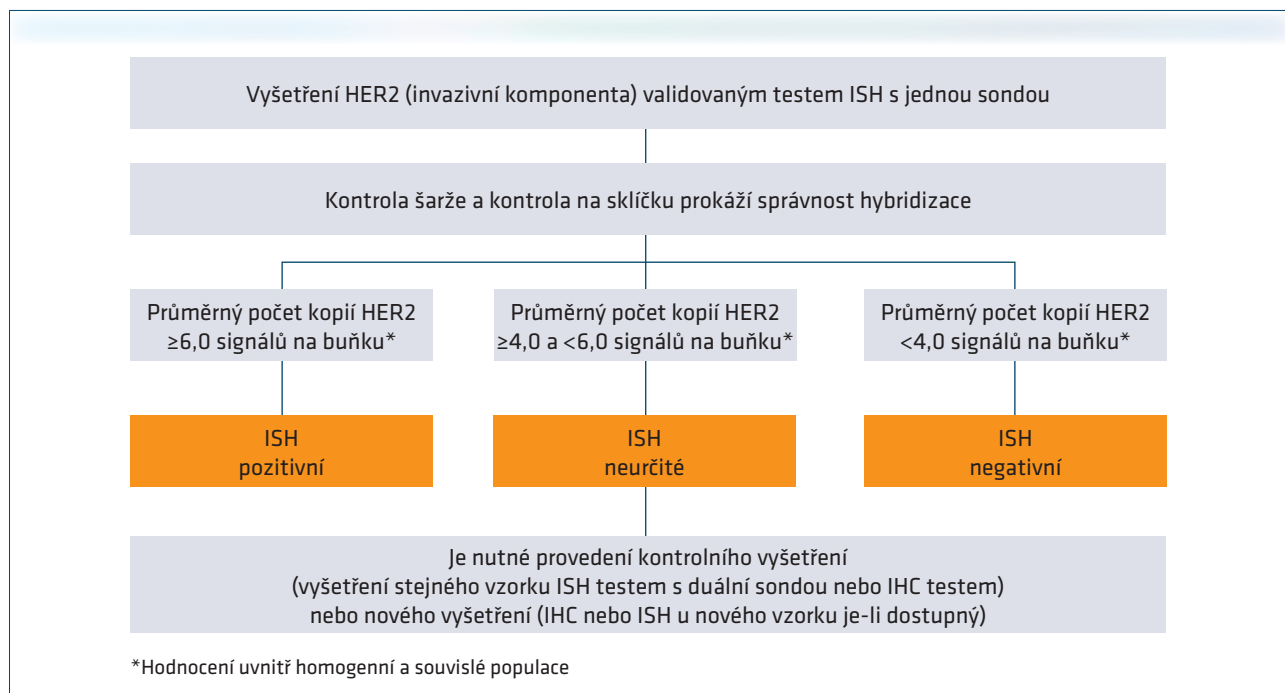
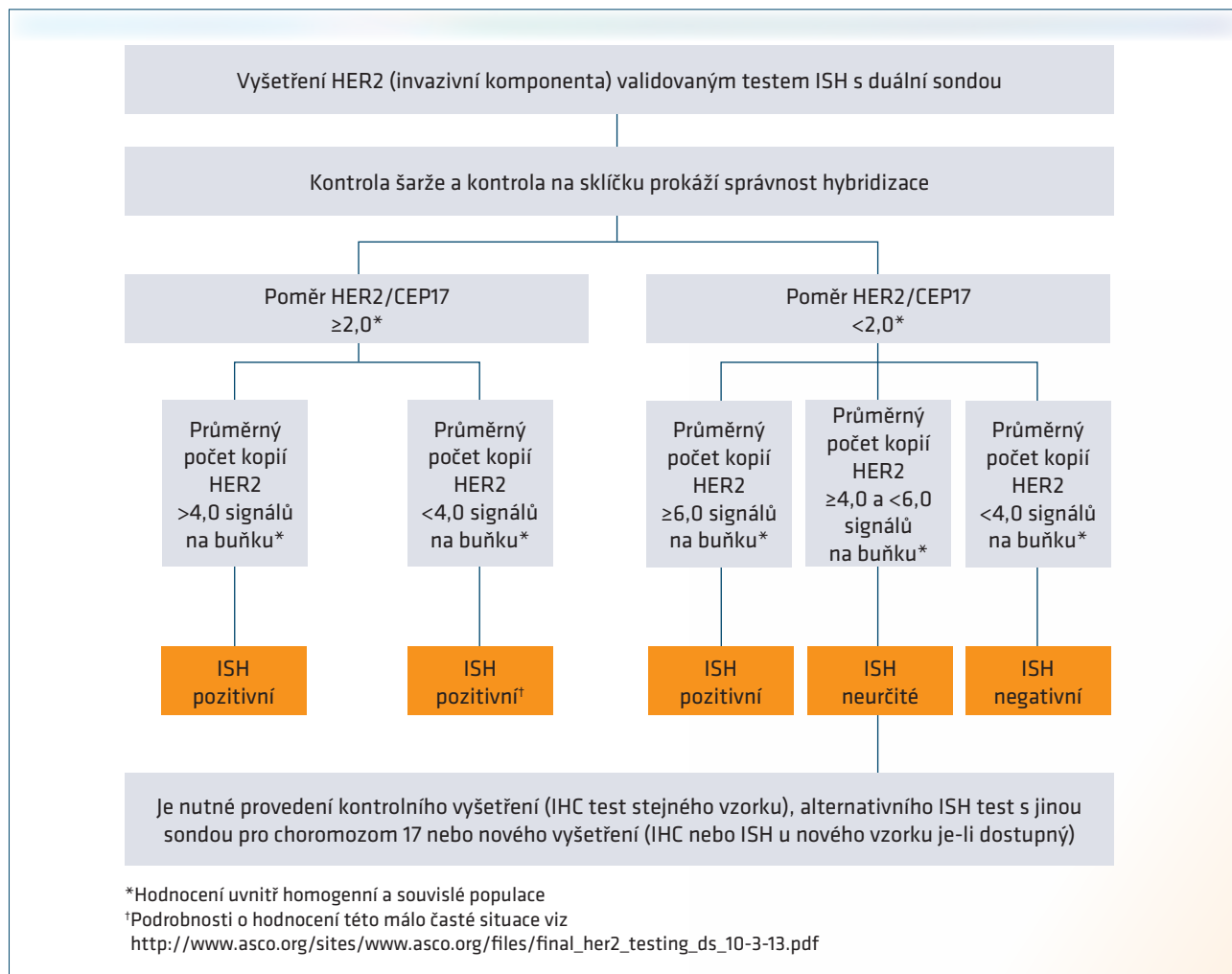


Schéma 3: Vyšetření HER2 pomocí *in situ* hybridizace se dvěma sondami (upraveno dle Wolff AC et al, JCO 2013)



Literatura

Lester SC et al.: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast (2012) version 3.1.0.0 College of American Pathologists Cancer Protocols, www.cap.org/cancerprotocols

Lester SC et al.: Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast (2012) version 3.1.0.0 College of American Pathologists Cancer Protocols, www.cap.org/cancerprotocols

Lakhani, S.R., Ellis. I.O., Schnitt, S.J et al.: WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition IARC Lyon 2012

Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind CH: TNM klasifikace zhoubných novotvarů 7. vydání UICC Geneva 2009, česká verze ÚZIS Praha 2011

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:907-922. <http://jco.ascopubs.org/content/28/16/2784.full.pdf+html>

Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG et al.: Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013. <http://jco.ascopubs.org/content/31/31/3997.long>

Upřesnění pravidel pro vyšetřování HER2 u karcinomu prsu. Zápis z jednání pracovní skupiny České onkologické společnosti ČLS JEP a Společnosti českých patologů ČLS JEP v Pardubicích dne 19.6.2012 http://www.patologie.info/soubor/standardy/18-HER2_update_final_web.pdf

Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R et al.: Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. J Natl Cancer Inst. 2011 Nov 16;103(22):1656-64. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/103/22/1656.long>

Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al.: Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. Cancer. 1994 Jun 1;73(11):2680-6

Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P: Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. Am J Clin Oncol 16:223-8, 1993.

Seznam referenčních laboratoří pro stanovení HER2

platný k datu 29.7.2013

- » Biolab Praha, k.s.
- » Bioptická laboratoř, s.r.o., Plzeň
- » CGB laboratoř, Ostrava
- » Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové
- » Oddělení onkologické patologie, MOÚ Brno
- » Referenční laboratoř LF UP, Olomouc
- » Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol
- » Ústav patologie, 1. LF UK a VFN

