

Czy testy genetyczne są przydatne w określaniu ryzyka zachorowania na choroby nowotworowe?

Jerzy Ostrowski^{1,2}, Janusz Siedlecki³

W poniższej pracy podsumowujemy nasze opinie, wypowiedziane wcześniej w trakcie „Debat Onkologicznych”, dorocznej Konferencji Naukowej pisma *Nowotwory Journal of Oncology*, która odbyła się w Warszawie 8–9 kwietnia 2016 r. Nasza prezentacja nie stanowi typowej pracy przeglądowej, zawiera bowiem własne poglądy autorów zamiast krytycznego przeglądu piśmiennictwa naukowego.

Can genetic testing be useful for defining the risk of cancer?

This article is a summary of the opinions of the authors, as presented at the annual conference of the *Nowotwory Journal of Oncology*, ‘Oncological Debates’, held in Warszawa, 8–9th April 2016. This work is not a typical review, in that it contains only the viewpoints of the authors, as opposed to any critical review of the literature.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 2: 179–183

Słowa kluczowe: testy genetyczne, rak, ryzyko

Key words: genetic testing, cancer, risk

Wbrew oczekiwaniom czytelników pomiędzy autorami tej pracy nie ma rozbieżności w ocenie przydatności testów określających ryzyko zachorowania na choroby nowotworowe. Różnimy się jedynie w ocenie możliwości praktycznego wykorzystania znanych już dziś markerów. Obaj zgadzamy się co do konieczności prowadzenia dalszych badań nad poszukiwaniem nowych markerów lub ich surogatów. Patrzymy w przyszłość w nadziei, że nasza wiedza o chorobach nowotworowych już wkrótce osiągnie poziom pozwalający na bardziej precyzyjną diagnostykę nie tylko podatności na zachorowania, ale także na wczesne rozpoznanie choroby i świadomy wybór optymalnej dla danego podtypu molekularnego nowotworu terapii. Dlatego postanowiliśmy ten artykuł napisać wspólnie,

niespecjalnie akcentując niewielkie różnice istniejące między nami.

Między dwojgiem wybranych losowo ludzi zróżnicowanie genetyczne nie przekracza 0,5%. Mimo tak, zdawałoby się, niewielkich różnic zróżnicowanie to jest przyczyną odmiennej podatności na zachorowanie. Jeżeli przyjmiemy założenie, że u podstaw rozwoju większości chorób leżą zaburzenia genetyczno-molekularne, będące wynikiem predyspozycji genetycznych i wpływu czynników środowiskowych, to niemal wszystkie choroby możemy zaliczyć do jednej z trzech klas: 1) chorób jednogenowych, 2) chorób wielogenowych oraz 3) chorób złożonych (wieloczynnikowych, w których efekt środowiska jest dominujący). U podłoża chorób jedno- i wielogenowych leżą zmiany

¹Zakład Genetyki, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

²Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

³Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Artykuł w wersji pierwotnej:

Ostrowski J, Siedlecki J. Can genetic testing be useful for defining the risk of cancer? *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 422–426.

Należy cytować wersję pierwotną.

w genach zwiększających tzw. chorobowość. Zmiany w tych genach są w populacji rzadkie, ale zazwyczaj cechuje je wysoka penetracja¹. Obserwowane zmiany mogą dotyczyć: 1) utraty lub nabycia chromosomu(ów); 2) rearanżacji związanych z utratą lub nabyciem fragmentów chromosomów (tzw. aberracje chromosomowe); 3) utraty lub nabycia krótkich sekwencji nukleotydowych; 4) zamiany, insercji bądź delecji pojedynczych nukleotydów z sekwencji DNA; 5) zmian epigenetycznych niezwiązanych ze zmianami w sekwencji DNA. Z kolei choroby wieloczynnikowe są wypadkową wielu chorobowych determinant genetycznych, wynikających głównie z polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs — *single nucleotide polymorphisms*), które stanowią ponad 90% zmienności genetycznej i występują w populacji z częstością powyżej 1%. Jest to częstość na tyle wysoka, że jej przypadkowe pojawianie się w populacji jest mało prawdopodobne. Polimorfizmy „genów podatności” są słabymi modyfikatorami ryzyka choroby, które w izolacji zazwyczaj na wpływają na rozwój choroby, natomiast ze względu na niezależny dobór poszczególnych determinant mogą powodować nagromadzenie licznych zmian o działaniu addytywnym. Dla rozwoju chorób złożonych kluczowe znaczenie mają także czynniki środowiskowe, wykazujące zapewne związek z rozwojem każdej choroby poprzez wpływ na poziom ekspresji genów powiązanych z daną chorobą, i dlatego każdy chory w odpowiedzi na osobniczo zmienne mechanizmy obronne i adaptacyjne może reagować indywidualnie na bodźce chorobotwórcze.

Zmienność genetyczna jest wielkością ciągłą. Przystosowuje ona organizmy do warunków środowiska i odpowiada za fenotypowe różnicowanie populacji. Jest przypadkowa i nie podąża w żadnym określonym kierunku, a środowiskowa presja selekcyjna zazwyczaj eliminuje niekorzystne warianty genetyczne. Głównym źródłem zmienności materiału genetycznego komórek somatycznych jest niedoskonałość procesu powielania DNA oraz mutacje wynikające z działania czynników mutagennych (fizycznych, chemicznych, biologicznych). Ten ewolucyjnie wykształcony proces jest ściśle kontrolowany przez mechanizmy zapobiegające nadmiernemu różnicowaniu genetycznemu. Komórka ma siedem podstawowych i około 15 ratunkowych systemów naprawy swojego materiału genetycznego, co sprawia, że znakomita większość błędów w sekwencji DNA zostanie naprawiona. W przypadkach gdy naprawa jest nieskuteczna, bo uszkodzenia są zbyt poważne, będą one skutecznie eliminowane w procesie prowadzącym do śmierci komórki, zwanym apoptozą, czyli śmiercią programowaną. Pomimo, jak by się wydawało, perfekcyjnych mechanizmów kontrolnych, zmiany w genomie są co pewien czas powielone.

Mogą wówczas prowadzić do zwiększonej podatności oddziaływania organizmu na bodźce chorobotwórcze. Błędy te, o ile nie dotyczą komórek rozrodczych, nie są jednak dziedziczone przez potomstwo.

Choroba nowotworowa jest klasycznym przykładem choroby wielogenowej. Jej przyczyną jest równoczesne uszkodzenie w wielu genach. Uszkodzenie niekoniecznie musi oznaczać mutację, czyli zmianę w sekwencji DNA. Może to być jakakolwiek zmiana, w następstwie której produkt uszkodzonego genu traci lub co najmniej zmienia (zmniejsza lub zwiększa) zdolność do spełniania swojej dotychczasowej biologicznej funkcji. Równoczesne uszkodzenie wielu procesów realizowanych w komórkach prowadzi do utraty homeostazy. Aby komórka przekształciła się w komórkę nowotworową, czyli aby rozpoczął się proces transformacji nowotworowej, takich zmian pojawia się od kilku do nawet kilkudziesięciu. Dodatkowo muszą one dotyczyć tzw. genów kierujących (*driver genes*); jedynie zmiany w tej kategorii genów są w stanie wyindukować proces transformacji nowotworowej. Zmiany w genach zaliczanych do kategorii genów towarzyszących (*passanger genes*), co prawda, wpływają na fenotyp guza, ale zmiany w tych genach nie mogą samodzielnie wyindukować procesu kancerogenezy. I choć genów kierujących jest stosunkowo niewiele, to w różnych typach nowotworu mogą się one zdecydowanie różnić. Innymi słowy, geny kierujące w jednym typie nowotworu mogą być genami towarzyszącymi w innym typie. Podobnie geny towarzyszące w jednym typie nowotworu mogą w innym typie nowotworu stać się genami kierującymi. Należy także zauważyć, że zdolność do indukcji procesu nowotworowego przez te same geny kierujące może się znacząco różnić. I tak mutacje w genie *BRCA1* są silniejszym induktorem transformacji w raku piersi niż w raku jajnika czy raku gruczołu krokowego. I chociaż nie możemy wybrać sobie genomu, który dziedziczymy po rodzicach ze wszystkimi zmianami decydującymi o chorobowości naszego organizmu, to możemy przynajmniej zidentyfikować te zmiany genetyczne, które zwiększają prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej.

Z badań epidemiologicznych wiadomo, że — w zależności od typu — 5% do 15% nowotworów ma podłoże rodzinne. Poszukiwanie przyczyn, dla których w takich rodzinach częściej występują określone typy nowotworów doprowadziło do wyodrębnienia grupy genów nazywanych genami podatności na zachorowania. Ich uszkodzenia zwiększają ryzyko zachorowania na określony typ nowotworu. W zależności od tego, jak bardzo zwiększają one szansę na zachorowanie, mówimy o genach o dużej, średniej i małej penetracji. Uszkodzenia w genach o dużej penetracji mogą zwiększać zachorowania z prawdopodobieństwem zbli-

¹Częstość pojawiania się cechy warunkowanej przez dany gen w fenotypie osobnika posiadającego ów gen.

żonym do jedności. Do tej grupy genów zaliczamy *BRCA1* i *BRCA2*, *PTEN*, *INK2/p16*, *TP53*, *VHL*. Związek z uszkodzeniami w tych genach a procesem transformacji wykryto już w ubiegłym stuleciu. Geny o średniej penetracji zwiększają szanse na zachorowanie kilkakrotnie. Do tej grupy genów zaliczamy *CHK2*, *NBS*, czy *PALB2*. I choć geny z tej grupy należą do kategorii kierującej, to ich udział w procesie transformacji ma raczej znaczenie drugorzędne. Natomiast niska penetracja wynika najczęściej z wariantów polimorficznych genów detoksykacyjnych, takich jak *GST* czy *NOD*. Większość genów predyspozycji raka wykazuje funkcje genów supresorowych, a ich uszkodzenie prowadzi do pojawienia się produktów, które zmieniają szeroki zakres podstawowych dla komórki procesów, takich jak naprawa DNA, regulacja cyklu komórkowego, apoptoza czy różnicowanie. Niektóre są powiązane z procesami narządowo-specyficznymi, jak mutacje w genach *SLC25A13*, *ABCB11*, *FAP*, *HMBS* i *UROD*, powiązane z metabolizmem hepatocyta i — poprzez procesy prowadzące do rozwoju marskości wątroby — zwiększające ryzyko rozwoju raka wątrobowo-komórkowego. Tylko nieliczne geny predyspozycji zwiększają ryzyko rozwoju raka w następstwie mutacji aktywującej. Ta grupa genów wpływa pośrednio lub bezpośrednio przede wszystkim na przekaźnictwo sygnałów.

Rozwój nowotworów sporadycznych (czyli ich znakomitej większości) jest najczęściej wynikiem „niekorzystnego zbiegu okoliczności” i jest procesem powolnym. Etap preinicjacji, czyli narażenie na działanie karcinogenów, trwa całe życie człowieka. Etap inicjacji trwa od 15 do 30 lat, etap promocji kilka lat, a etap progresji — od kilku miesięcy do kilku lat. Co więcej, nowotwór składa się z kilku-kilkunastu klonów komórek nowotworowych, różniących się zmianami w genomie. Skutkuje to zróżnicowanym przebiegiem klinicznym oraz zmienną odpowiedzią na leczenie, bowiem jednorodne z klinicznego punktu widzenia typy nowotworów mogą znacznie różnić się na poziomie molekularnym. I dlatego identyfikacja zmian molekularnych mogłaby prowadzić do praktycznej optymalizacji rozpoznania i procesu leczenia, a w niektórych przypadkach być może nawet do zapobieżenia wystąpieniu choroby. Niestety, biologia nowotworów jest wciąż jeszcze znana fragmentarycznie, a powiązanie wielu zjawisk w jeden logiczny ciąg zdarzeń często oparte jest na myśleniu życzeniowym. Z powyższego wynika, że decyzje terapeutyczne w onkologii w ogromnej większości przypadków opierają się na dość ograniczonej wiedzy o procesach zmienionych w rozroście nowotworowym i traktowaniu guza nowotworowego jako tworu przynajmniej w miarę jednorodnego. Takie podejście jest główną przyczyną zawodności stosowanych biomarkerów. Tym samym nie powinniśmy pytać, czy byłyby przydatne nowe testy genetyczne określające ryzyko zachorowania na nowotwory, a jedynie — dlaczego współczesna medycyna posługuje się tak ograniczoną

liczbą testów genetycznych, pozwalających na wybór najskuteczniejszej dla chorego diagnostyki i najlepszej dla niego terapii. W populacji polskiej rak piersi występuje z częstotliwością 12%. Mutacje w genie *BRCA1* w komórkach somatycznych występują z częstotliwością nieprzekraczającą 3%. Mutacje w komórkach germinalnych zwiększają ryzyko zachorowania w ciągu całego życia kobiety aż do około 80%. Ryzyko zachorowania u kobiet mających dziedziczną mutację w *BRCA2*, aczkolwiek niższe, jest również wysokie i wynosi około 45 % w ciągu całego życia kobiety. W rodzinnym raku piersi, poza patogennymi mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*, istotną rolę odgrywają jeszcze mutacje w genach o średniej penetracji, *PALB2* i *CHK2*. I chociaż — jak się wydaje — znamy większość genów kierujących w rozwoju raka piersi, dzisiejszy stan wiedzy pozwala na wytłumaczenie jedynie 30% wszystkich silnie genetycznie uwarunkowanych przypadków raka o tej lokalizacji. Inaczej mówiąc, brak mutacji w znanych genach predestynujących do zachorowania nie pozwala na wykluczenie podatności na zachorowanie, a jedynie zmniejsza prawdopodobieństwo jej wystąpienia.

Rozpoznanie i klasyfikacja choroby wynika ze sposobu obrazowania fenotypu chorobowego. Współczesna medycyna posługuje się głównie metodami obrazowania anatomicznego na poziomie makroskopowym i mikroskopowym, co powoduje, że rozpoznanie choroby jest możliwe, gdy ujawnią się jej pierwsze objawy lub poprzez przypadkowe stwierdzone nieprawidłowości w badaniach dodatkowych. Jedynie badania przesiewowe pozwalają na zamierzone wykrycie choroby w jej wczesnym, bezobjawowym okresie. Jednak badania przesiewowe całych populacji są kosztowne i trudne z powodów organizacyjnych. Zwiększenie skuteczności badań przesiewowych oraz wyraźne obniżenie kosztów opieki zdrowotnej byłoby możliwe poprzez wdrożenie do nadzoru lekarskiego tych subpopulacji osób zdrowych, u których badania genetyczno-molekularne wskazują zagrożenie rozwojem choroby nowotworowej. Badania w skali pojedynczego genu już obecnie umożliwiają diagnostykę molekularną wielu chorób jednogenowych i w niektórych (niestety nielicznych) przypadkach chorób wielogenowych. W chorobach nowotworowych, dla których znamy „geny predyspozycji”, badania genetyczne pozwalają na ocenę ryzyka wystąpienia choroby. Sądzi się jednak, że dopiero wprowadzenie do praktyki medycznej wysoce wydajnych technologii badawczych, a zwłaszcza sekwencjonowania następnej generacji (NGS — *next generation sequencing*), stworzy szanse na nową, bardziej wydajną opiekę zdrowotną zarówno w odniesieniu do pojedynczego chorego, jak i na poziomie systemu ochrony zdrowia w odniesieniu do populacji.

Podstawowym sposobem poszukiwania nowych patogennych wariantów genetycznych są badania asocjacyjne. O doborze metod do badań asocjacyjnych decyduje

siła oddziaływania i częstość występowania patogennego wariantu genetycznego. W poszukiwaniu pojedynczych wariantów genetycznych o wysokim efekcie oddziaływania, przekładającym się na wysokie ryzyko rozwoju choroby, badania genetyczne mogą dotyczyć pojedynczych osób (lub rodzin), a podstawową metodą badawczą jest sekwencjonowanie wielkoskalowe całego genomu lub tylko sekwencji kodujących wszystkich genów (czyli eksomów). Eksomy zawierają ponad 85% mutacji patogennych w „genach raka”. W poszukiwaniu licznych polimorfizmów pojedynczych nukleotydów o niskim efekcie oddziaływania posługujemy się głównie technologią mikromacierzy, umożliwiającą badania prowadzone w skali genomu (GWAS — *genome-wide association study*). Współczesne mikromacierze analizują w pojedynczym pomiarze do kilku milionów polimorfizmów. Ponieważ na poziomie polimorfizmów poszukujemy asocjacji o ilorazie szans zazwyczaj mniejszym od 1,5, jedynie badania populacyjne, do których włączane jest od kilku do kilkudziesięciu tysięcy chorych i zdrowych osób grupy kontrolnej, umożliwiają wykazanie znamienych statystycznie asocjacji.

Kolejnym problemem wymagającym szybkiego rozwiązania jest odróżnienie wariantu patogennego związanego z predyspozycją do zachorowania (mutacje w genach kierujących) od wariantów w genach towarzyszących, których obecność nie wpływa na rozwój choroby nowotworowej. Należy pamiętać, że DNA stanowi ogromny zbiór statycznych informacji genetycznych, których warianty mogą, lecz nie muszą modyfikować fenotypu organizmu. I ten swoisty „szum genetyczny” utrudnia identyfikację rzeczywistych asocjacji genetyczno-fenotypowych. Zdajemy sobie już dziś sprawę z faktu, że prosty odczyt informacji zapisanej w DNA, opierający się jedynie na znajomości sekwencji, nie jest wystarczający dla wyjaśnienia i zmapowania fenotypowych zmian chorobowych. Nie potrafimy jednak analizować zależności epigenetyczno-środowiskowych oraz nie znamy kompensacyjnych mechanizmów dla patogennych wariantów genetycznych. Aby uzyskać wgląd w pełny obraz genetycznych uwarunkowań chorób, w tym chorób nowotworowych, należałoby skatalogować wszystkie równoważne warianty. W odniesieniu do onkologii imperatywem staje się zatem skatalogowanie wszystkich „genów raka”, co wymaga zsekwencjonowania tysięcy próbek genomowego DNA z komórek nowotworowych. Obecnie — z punktu widzenia technologii badawczych — jest to już możliwe. Jednak aby zapewnić nadzór genetyczno-molekularny w poszukiwaniu zwiększonego ryzyka powstania choroby, należy także identyfikować środowiskowe czynniki chorobotwórcze, interakcje genowo-genowe i genowo-środowiskowe oraz przekazywane z pokolenia na pokolenie modyfikacje epigenetyczne. Jest to zadanie trudne zarówno z punktu widzenia jeszcze niedostępnej metodologii badań, jak i organizacji przyszłych badań.

Leczenie „empiryczne” wynikające z „osobistego doświadczenia lekarza”, którego nie można nie doceniać, powinno być wzmocnione leczeniem wynikającym z molekularnej taksonomii choroby. Personalizacja leczenia powinna dostosowywać leczenie do molekularnego podtypu choroby nowotworowej oraz uwzględniać osobniczą zmienność w metabolizmie leku (farmakogenomika). Jednak nawet tak oczywiste założenia napotykać na trudności. Brakuje bowiem ustalonych algorytmów postępowania, wykwalifikowanego personelu, mechanizmów finansowania, regulacji prawnych, a także często brakuje dowodów użyteczności klinicznej dla nowych biomarkerów. Genetyczno-molekularne opisanie fenotypów chorobowych wymaga bowiem współdziałania lekarza i biologa, którzy dostarczą danych klinicznych i eksperymentalnych, oraz przedstawicieli dyscyplin, operujących narzędziami biologii obliczeniowej. Taka współpraca powinna stworzyć podwaliny genomiki integracyjnej w onkologii klinicznej. I dopiero gdy pokonamy trudności metodyczno-interpretacyjne w analizie zmian molekularnych, prowadzonej w skali genomu, rozwój medycyny wyraźnie przyspieszy. Jednakże dopóki lekarz nie będzie widział bezpośrednich korzyści płynących z badań genetyczno-molekularnych w praktyce klinicznej, nadal pozostaniemy przy badaniach molekularnych, niepodlegających weryfikacji praktycznej, bo prowadzonych głównie przez biologów i biotechnologów, bez czynnego uczestnictwa lekarzy. I dlatego nauczanie genetyki i biologii molekularnej należy wprowadzać w znacznie szerszym zakresie w kształceniu przed- i podyplomowym. Bez tej wiedzy lekarze pozostają bezradni w zetknięciu z wynikami badań uzyskanymi nowoczesnymi technikami sekwencjonowania kwasów nukleinowych. Wówczas będzie także możliwy szerszy udział środowiska lekarskiego w rozwoju medycyny molekularnej.

W Polsce powstała sieć poradni genetycznych. I chociaż większość z nich oferuje testy genetyczne, zazwyczaj oceniające status w zakresie jednego lub kilku genów predyspozycji do zachorowania na nowotwory złośliwe, jedynie nieliczne z nich przekazują kompleksową informację o ryzyku zachorowania i obejmują nadzorem onkologicznym nosicieli zmutowanych genów i ich rodziny. Testowanie genetyczne powinno być poprzedzone analizą rodowodową, które — wykonane przez genetyka klinicznego — umożliwi przypisanie chorego do określonej grupy ryzyka i ukierunkowuje zakres ewentualnego testowania genetycznego. Niestety, w większości poradni genetycznych, zwykle nastawionych na zysk, wykonanie testu genetycznego nie jest poprzedzone rozmową z genetykiem klinicznym, a uzyskany wynik testowania jest na tyle ogólnikowy, że zwykle nie zaspakaja oczekiwań badanych. Porada przekazywana przez poradnię genetyczną powinna mieć charakter informacyjny, a nie dyrektywny. Oprócz bezpośredniej informacji o obciążeniu genetycznym porada genetyczna powinna

zawierać następujące informacje: 1) czy i jak można zapobiec wystąpieniu choroby; 2) jak można wykryć chorobę w jej wczesnym okresie rozwoju; 3) jak ograniczyć następstwa choroby. Pacjentowi należy przekazać także informację o narażeniu na rozwój choroby członków jego rodziny oraz możliwości objęcia ich kontrolą prewencyjną. W żadnym przypadku wyniki wykonywanych testów nie mogą być użyte do innych celów niż zdrowotne. Pacjentowi i jego rodzinie należy ponadto umożliwić rozmowę z psychoonkologiem. Niestety, te słuszne z założenia postulaty rzadko są w pełni realizowane, co wynika głównie z niedoboru genetyków klinicznych i psychoonkologów w naszym systemie opieki zdrowotnej. Z kolei występujące w nadmiarze na polskim rynku medycznym prywatne firmy genetyczne oferują najczęściej jedynie badania tzw. „genów raka”.

O ile poradnictwo genetyczne, chociaż utożmiane, przyczynia się do tworzenia nadzoru nad osobami narażonymi na rozwój rodzinnie uwarunkowanych nowotworów złośliwych, to stworzenie nadzoru genetycznego dotyczącego nowotworów sporadycznych jest nadal problemem nierozwiązanym. Brakuje bowiem zasad i procedur badawczych oceniających wpływ czynników środowiskowych na organizm człowieka w skali życia ludzkiego. I dlatego we wczesnym rozpoznawaniu nowotworów złośliwych o wybranych lokalizacjach, takich jak rak piersi, rak jelita grubego, rak szyjki macicy czy rak gruczołu krokowego, nadal zasadniczą rolę będą pełnił programy badań przesiewowych.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Ostrowski

Zakład Genetyki
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: jostrow@warman.com.pl

Na podstawie wystąpienia podczas IV Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory*, „Debaty onkologiczne”, Warszawa, 8–9 kwietnia 2016 r.

Otrzymano i przyjęto do druku: 11 lipca 2016 r.

Piśmiennictwo

W pierwszej kolejności przedstawiamy własne publikacje, które stanowią podstawę powyższego opracowania:

1. Ostrowski J. Era medycyny molekularnej; Genetyczno-molekularne podstawy rozwoju nowotworu; Genetyka molekularna chorób układu pokarmowego. W: *Genetyka molekularna w chorobach wewnętrznych*, pod red. A. Ciechanowicza i F. Kokota. Warszawa: PZWL, 2009.
2. Ostrowski J, Wyrwicz LS. Integrating genomics, proteomics and bioinformatics in translational studies of molecular medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9: 623–30.
3. Siedlecki JA. Molekularne mechanizmy kancerogenezy. W: *Kompendium chirurgii onkologicznej*, pod red. A. Jeziorskiego, P. Rutkowskiego. Gdańsk: Via Medica, 2014.
4. Siedlecki JA. Biologia molekularna nowotworów. W: *Podstawy onkologii klinicznej*, pod red. J. Medera, Warszawa: CMKP, 2011.
5. Siedlecki JA. Molekularne mechanizmy warunkujące powstanie raka trzonu macicy. W: *Nowotwory trzonu macicy*, pod red. M. Bidzińskiego. Warszawa: CMKP, 2011.
6. Siedlecki JA. Choroby nowotworowe. W: *Biologia molekularna w medycynie: elementy genetyki klinicznej*, pod red. J. Bala. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, 2011.
7. Siedlecki JA. Molekularne czynniki prognostyczne i predykcyjne w raku jelita grubego. W: *Rak jelita grubego*, pod red. A. Deptały i MZ. Wojtukiewicza. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2012.
8. Siedlecki JA, Kowalewska M. Molekularna patogeneza nowotworów złośliwych. W: *Zarys ginekologii onkologicznej*, pod red. J. Markowskiej i R. Mądrego. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne, 2015.
9. Siedlecki JA. Molekularne podłoże raka wątrobowokomórkowego. W: *Rak wątrobowokomórkowy*, pod red. M. Krawczyka. Warszawa: PZWL, 2015.

Poniżej przedstawiamy wyselekcjonowane artykuły innych autorów, których opinie są zgodne z naszymi poglądami:

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J i wsp. *Molecular biology of the cell*. New York & London: Garland Publ, 2002.
2. Andre F, McShane LM, Michiels S i wsp. Biomarker studies: a call for a comprehensive biomarker study registry. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 171–176.
3. Fisher R, Puzta L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013; 108: 479–485.
4. Garraway LA, Lander ES. Lessons from the cancer genome. *Cell* 2013; 153: 17–37.
5. Garrido-Laguna I, Hidalgo M, Kurzrock R. The inverted pyramid of biomarker-driven trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 562–566.
6. Goel A, Boland CR. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 1442–1460.
7. de Gramont A, Watson S, Ellis LM i wsp. Pragmatic issues in biomarker evaluation for targeted therapies in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 197–212.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2010; 144: 646–674.
9. Liu L, Yick-Lun So A, Fan JB. Analysis of cancer genomes through microarrays and next generation sequencing. *Transl Cancer Res* 2015; 4: 212–218.
10. Meric-Bernstam F, Mills GB. Overcoming implementation challenges of personalized cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 542–548.
11. Mwenifumbo JC, Marra MA. Cancer genome-sequencing study design. *Nat Rev Gen* 2013; 14: 321–332.
12. Tomasetti C, Vogelstein B. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015; 347: 78–81.
13. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE i wsp. Cancer genome landscapes. *Science* 2013; 339: 1546–1558.