

MOŽNOSTI PREDIKCIE REZISTENCIE K NEOADJUVATNEJ KONKOMITATNEJ CHEMORÁDIOTERAPII U PACIENTOV S KARCINÓMOM KONEČNÍKA

POSSIBILITIES OF RESISTANCE PREDICTION TO NEOADJUVANT CONCOMITANT CHEMORADIOOTHERAPY IN THE TREATMENT ALGORITHM OF PATIENTS WITH RECTAL CARCINOMA

GARAJOVÁ I.^{1,3}, SVOBODA M.^{1,3}, SLABÝ O.^{2,3}, KOCÁKOVÁ I.¹, FABIAN P.², KOCÁK I.¹, VYZULA R.^{1,3}

¹MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, KLINIKA KOMPLEXNÍ ONKOLOGICKÉ PÉČE, BRNO,

²MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, ODDĚLENÍ ONKOLOGICKÉ A EXPERIMENTÁLNÍ PATOLOGIE, BRNO,

³MASARYKOVA UNIVERZITA, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, BRNO.

Súhrn

Východisko: Neoadjuvatná konkomitantná chemorádioterapia je štandardnou liečbou lokálne pokročilých nádorov konečníka. Jej cieľom je zredukovať objem nádoru, a tým viesť k radikálnemu, a pokiaľ možno aj k sfinkter–šetiacemu chirurgickému zákroku. Neoadjuvatná liečba je založená na súbežnej aplikácii fluoropyrimidínov (5-fluorouracil, capecitabín) a rádioterapie (45 - 50,4 Gy). V porovnaní s adjuvantným prístupom má menšiu toxicitu a znižuje incidenciu lokálnych recidív. Aj napriek relatívne vysokej účinnosti neoadjuvatnej liečby existuje skupina pacientov, ktorým neprináša benefit a predstavuje pre nich riziko toxicity a oddialenia chirurgického výkonu. Na druhej strane, u približne 15% pacientov dochádza k patologickej kompletnej regresii tumoru po liečbe, čo je významným pozitívnym prognostickým ukazovateľom. **Cieľ:** Cieľom nášho prehľadového článku je sumarizovať význam neoadjuvatnej liečby u karcinómu konečníka a zamyslieť sa nad potencionálnymi klinicko-patologickými aj molekulárnymi prediktormi odpovede k neoadjuvatnej liečbe. V tejto súvislosti sú najčastejšie študované sérové nádorové markery, počty postihnutých uzlín, onkogény, tumor-supresorové gény, mikrosatelitová nestabilita (MSI), markery apoptózy, proliferácie, angiogenézy, nádorovej invazivity a metastázovania, a ďalej enzýmy, ktoré súvisia s metabolizmom fluoropyrimidínov. **Záver:** Napriek výskumu v tejto oblasti sa zatiaľ nepodarilo nájsť vhodný prediktívny faktor rezistencie k neoadjuvatnej liečbe založenej na aplikácii rádioterapie a fluoropyrimidínov. Výskum naráža na prekážky, ktoré predstavuje hlavne heterogenita nádoru a doterajší vedecký prístup zameraný iba na štúdium jednotlivých molekulárnych faktorov. V súčasnosti sa otvára možnosť charakterizovať nádory na molekulárnej úrovni, a to metódami genomického profilovania. Predpokladáme, že práve tento prístup povedie v budúcnosti k identifikácii spoľahlivých molekulárnych prediktorov odpovedi k neoadjuvatnej liečbe.

Kľúčové slová: neoadjuvatná terapia, karcinóm rekta, prognóza, biomarker, fluoropyrimidíny, rádioterapia.

Summary

Backgrounds: Neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy has become a standard treatment of locally advanced rectal adenocarcinomas (LARA). It leads to shrinkage of the tumor mass and subsequently to an increase in complete resections (R0 resections), increasing a feasibility of sphincter-sparing intervention avoiding colostomy. It is based on concurrent application of fluoropyrimidines (5-fluorouracil, capecitabine) and radiotherapy (45 – 50,4 Gy). It shows less acute toxicity and improves local control rate in comparison to adjuvant treatment. Unfortunately, neoadjuvant chemoradiotherapy is not beneficial for all patients. The treatment response ranges from a complete pathological remission (pCR, ypT0ypN0) to a resistance. It is reported that cca 15 percent of patients with advanced rectal cancer show pCR which is indicative of improved long-term prognosis. **Design:** The following is a review of the significance of neoadjuvant concomitant chemoradiotherapy in the treatment algorithm of patients with LARA and summary of potential clinical-pathological and molecular markers of response prediction to neoadjuvant therapy. The most important clinical studies concern serum tumor markers levels, clinical lymph node classification. The components of the carcinogenic pathways are explored, including oncogenes, tumor suppressor genes, microsatellite instability (MSI) and potential markers involved in apoptosis, angiogenesis, proliferation as well as metastasis and invasion, are reviewed. Finally, the role of specific enzymes associated with the metabolism of fluoropyrimidines are examined. **Conclusions:** No one marker has been consistently identified as clinically applicable. Studies designed to determine the potential markers are hampered by various techniques as well as tumor heterogeneity and recent scientific approach –studying individual molecular markers. Gene expression profiling analysis of multiple genes from the same tumor is becoming reality. We suppose that this assessment will lead in future in finding combination of markers for predicting prognosis and response to therapy in rectal cancer.

Key words: neoadjuvant therapy, rectal adenocarcinomas, prognosis, biomarker, fluoropyrimidines, radiotherapy.

1. Úvod

Kolorektálne karcinómy (CRC) patria v Českej republike medzi najpočetnejšie nádorové ochorenia. Posledné publikované data za rok 2005 udávajú ich ročnú incidencia približne 78 prípadov a mortalitu 43 prípadov na 100.000 obyvateľov (1). To radí Českú republiku na prvé miesto v Európe a jedno z popredných miest svetového rebríčka. Incidencia samotného karcinómu rekta bola v uvedenom období približne 22 prípadov a mortalita 12 prípadov na 100.000 obyvateľov. Od roku 2002, v platnosti 6. vydania TNM klasifikácie (2), je výskyt jednotlivých klinických štádií približne rovnaký, a to 20%, pričom u zvyšných 20% pacientov zostáva klinické štádium neurčené (1), to znamená, že skupina lokálne pokročilých karcinómov rekta, klinické štádium II. (cT3-4,N0,M0) a III. (cT1-4,N+,M0) predstavuje približne 40% novo diagnostikovaných pacientov. Zatiaľ čo v prípade I. klinického štádia je indikovaná kuratívna chirurgická liečba, u lokálne pokročilých nádorov sa uplatňuje komplexný onkologický prístup, ktorý zohľadňuje štádium tumoru, jeho lokalizáciu a postihnutie regionálnych lymfatických uzlín. V našom prehľadovom článku sa zamýšľame nad výhodami a nevýhodami neoadjuvantnej konkomitanej chemorádioterapie v liečbe lokálne pokročilých karcinómov konečníka. Zameriame sa na faktory ovplyvňujúce prognózu pacientov, vrátane faktorov predikcie odpovede k uvedenej liečbe.

2. Prečo neoadjuvantná liečba?

Chirurgické riešenie je základnou kuratívnou modalitou v liečbe lokálne pokročilého karcinómu rekta. Pokiaľ je to možné, uprednostňuje sa resekcia so zachovaním sfinkteru (nízka predná resekcia – LAR). U nádorov distálnej tretiny rekta, kde nie je technicky sfinkter zachováajúca operácia možná, sa realizuje abdominoperineálna resekcia (APR). Lokálna excízia je možná len u nádorov menších než 3cm v priemere, ktoré neprerastajú do svaloviny rekta a nezasahujú viac než jednu tretinu obvodu rekta (3). Už v roku 1969, Moertel et al. (4) dokázali, že kombinácia pooperačnej (adjuvantnej) rádioterapie s 5-fluorouracilom (5-FU) signifikantne zvyšuje prežívanie pacientov s lokálne pokročilými nádormi konečníka, znižuje vznik lokálnych recidív a vzdialených metastáz v porovnaní so samotnou rádioterapiou (5). V roku 1989 sa adjuvantná chemorádioterapia stáva štandardnou liečbou tohto typu ochorenia v Spojených Štátoch (6). V rovnakom čase sa v Európe využíva predovšetkým neoadjuvantná (predoperačná) rádioterapia, ktorá taktiež preukázala priaznivý vplyv na zníženie vzniku lokálnych recidív (7) a neskôr i na zlepšenie celkového prežívania pacientov (8). Používali sa dve rádioterapeutické schémata: 1.: „švédske schéma“ (25 Gy v 5 frakciách v trvaní 1 týždňa, ihneď nasledované operačným riešením) alebo 2.: „konvenčné schéma“ (40-50 Gy aplikovaných v 20-25 frakciách v trvaní 4-5 týždňov, operačné riešenie nasledovalo za 3-4 týždne). Od roku 1990 začal prebiehať klinický výskum kombinovanej neoadjuvantnej chemorádioterapie. V roku 1993, EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer) navrhla 4-ramennú štúdiu (EORTC 22921), kde sa porovnávala účinnosť predope-

račnej chemorádioterapie (5-FU, 45 Gy) versus samotnej rádioterapie (45 Gy) a význam adjuvantnej chemoterapie k parametru celkového prežívania (9). Množstvo lokoregionálnych recidív u pacientov liečených kombinovanou neoadjuvantnou terapiou bolo nižšie (9% versus 17%) (10). Rovnako dizajnovaná retrospektívna francúzska štúdia FFCD 9203 (predoperačná rádioterapia versus predoperačná chemorádioterapia s 5-FU, celková dávka rádioterapie v oboch ramenách bola 45 Gy) došla taktiež k záveru, že kombinovaná liečba vedie k nižšiemu počtu lokoregionálnych recidív (8% versus 16.5%) (11). Neoadjuvantná konkomitantná chemorádioterapia sa stala štandardnou liečbou lokálne pokročilých nádorov konečníka. Jedná sa o klinické štádium II. a III. Jej cieľom je zredukovať objem primárneho nádoru a intrapelvických metastáz a tým viesť k radikálnemu (R0) chirurgickému zákroku a prípadne i zvýšiť pravdepodobnosť sfinkter-šetriaceho výkonu bez nutnosti vytvorenia stómie, zvýšiť kvalitu života pacientov (12). Pri neoadjuvantnej rádioterapii je menšia pravdepodobnosť radiačného poškodenia tenkého čreva (13), ktoré nie je fixované v malej panve a väčšia pravdepodobnosť odpovedi oxygenovaných buniek na rádioterapiu. Tento typ liečby má nižší výskyt akútnej toxicity a menej lokoregionálnych recidív (14) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli liečení primárne operačne s následnou adjuvantnou chemorádioterapiou alebo len samotným operačným výkonom (15).

Neoadjuvantná liečba je najčastejšie založená na konkomitantnej aplikácii rádioterapie a chemoterapie na bázi fluoropyrimidínov. V súčasnosti sa používa jednak 5-fluorouracil (5-FU) v dávke 225mg/m², podávaný intravenózne alebo perorálne podávaný kapecitabín. Vo svete existujú režimy modifikované pridaním leukovorínu alebo bolusovou aplikáciou intravenózných látok, ojedinele i s využitím iných cytostatík (napr. tegafur). Kapecitabín je prekursor 5-FU, ktorý je metabolizovaný na aktívny 5-FU v pečeni a v nádorových bunkách enzýmom thymidínfosforylázou (TP) a cytidindeaminázou. Keďže hladiny TP a cytidindeaminázy sú veľmi často v nádorovom tkanive zvýšené oproti príľahlému nenádorovému tkanivu, dochádza k selektívnej aktivácii na cytotoxické metabolity práve v nádorovom tkanive. Kapecitabín tak napodobňuje protražovanú infúziu 5-FU (16). K zvýšeniu hladiny TP dochádza i v priebehu rádioterapie. Kapecitabín je aplikovaný deň 1.-38. dvakrát denne v dávke 825mg/m², pričom prvá dávka je dve hodiny pred ožarovaním, druhá dávka za 12 hodín. Štandardnou frakciáciou 5 x 1.8 Gy za týždeň je aplikovaná dávka 45 Gy na oblasť malej panvy, potom zmenšeným poľom na oblasť tumoru 5.4 Gy. Ďalšia štúdia poukazuje na dôležitosť spôsobu aplikácie fluoropyrimidínov, 5-FU podávaný formou kontinuálnej intravenózne infúzie alebo perorálne podaný kapecitabín vykazujú menší výskyt akútnej toxicity a vyššiu efektivitu v porovnaní s bolusovým podaním 5-FU (17). Neoadjuvantná chemorádioterapia nie je úspešná u všetkých pacientov. Odpoveď varíruje od kompletnej patologickej remisie (pCR, ypT0ypN0) až po úplnú rezistenciu k liečbe. Kompletná patologická remisia sa všeobecne vyskytuje v 10-20% prípadov (18,19), v skupine primárne resektabilných tumorov bola ojedinele zaznamenaná pCR až

u 29% pacientů (3). Pacienti s pCR mají lepší dlouhodobou prognózu (19,20). Bohužel, pacientov so žiadnou alebo minimálnou odpoveďou tumoru na neoadjuvatnú chemorádioterapiu dosiaľ nie je možné identifikovať pred začatím liečby. Na základe našich vlastných výsledkov sa jedná približne o 12% pacientov. Skúšalo sa mnoho potencionálnych prediktorov liečebnej odpovede, žiaden z nich sa však v klinickej praxi dosiaľ nepoužíva. Keďže rektum priamo nalieha na panvové orgány a štruktúry, chýba tu seróza, často je technicky náročné dosiahnuť dostatočných resekčných okrajov, z toho vyplýva vysoké riziko lokoregionálnej recidívy. Na rozdiel od hľadiska pCR, je prevedenie sfinkter šetriaceho výkonu ovplyvnené i skúsenosťami operačného tímu. 5-ročné prežitie pacientov po absolvovaní neoadjuvatnej chemorádioterapie je 68-91%, lokálne recidívy sa vyskytnú u 4-14% pacientov (13). U 20% pacientov nie je ale podstúpenie neoadjuvatnej liečby možné vzhľadom k tomu, že iniciálna operácia je výkon akútny, najčastejším dôvodom je obštrukcia, menej často krvácanie a perforácia (3). Nevýhodou je možnosť výskytu inkontinencie stolice, časté urgentné stolice, krvácanie konečníka (21). Bolo popísané zhoršenie funkcie čreva a sexuálna dysfunkcia (22,23). Tieto negatívne vedľajšie účinky neoadjuvatnej liečby zdôrazňujú potrebu nájdenia prediktívneho faktora, ktorý by umožnil predikovať rezistenciu k neoadjuvatnej liečbe, a tým predísť eventuálnej toxicite bez liečebného benefitu.

Po ukončenej neoadjuvatnej liečbe nasleduje restaging ochorenia (CT brucha a panvy, transrektálna ultrasonografia - TRUS, nádorové markery CEA a CA 19-9). V súvislosti so stagingovým a restagingovým sa v poslednej dobe skúma význam magnetickej rezonancie panvy, ktorá dokáže zhodnotiť inváziu tumoru a postihnutie regionálnych uzlín podobne ako TRUS. Operačné riešenie sa plánuje za 4-6 týždňov. Pooperačná (adjuvatná) chemoterapia sa indikuje u pacientov s lokálne pokročilým rektálnym karcinómom klinického štádia II. a III., pri patologickom stagingu ypT3, ypT4 a vždy v prípade pozitívnych lymfatických uzlín (24).

3. Klinicko-patologické prediktívne faktory

Medzi základné klinicko-patologické prediktívne faktory celkového prežitia a lokálnej recidívy nádoru konečníka patrí klinické štádium v čase diagnózy (transmurálna invázia stenou konečníka - „štádium T“, prítomnosť či absencia regionálneho uzlinového postihnutia - „štádium N“), radikalita resekčného výkonu (dosiahnutie R0 resekcie), predoperačná hladina CEA, biologické vlastnosti nádoru (stupeň diferenciácie, angioinvázia, lymfangioinvázia, mucinózna zložka) (15). Podľa inej štúdie absencia lymfangioinvázie, perineurálnej invázie, absencia uzlinového postihnutia, a viac než 95% početná regresia nádorových buniek v nádore pri histologickom vyšetrení sa v multivariančnej analýze prejavili ako nezávislé prediktory lepšieho prežívania pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka po neoadjuvatnej liečbe (25). Štatistická analýza 562 pacientov s lokálne pokročilým karcinómom rekta, ktorej cieľom bolo identifikovať prediktívne faktory pCR a downstagingu po neoadjuvatnej liečbe, sledovala závislosť

rozličných klinických parametrov: vek, pohlavie, TNM klasifikácia, veľkosť tumoru, vzdialenosť od anokutánej línie, rozsah cirkulárneho postihnutia konečníka, histologický grading, prítomnosť mucinózneho adenokarcinómu, hladiny CEA pred začatím liečby, celková dávka rádioterapie, typ chemoterapie. Celkovo sa pCR vyskytla u 19% pacientov a ako štatisticky signifikantnými nepriaznivými prediktormi boli parametre: hladina CEA pred liečbou > 2,5 ng/ml ($p = 0.015$), a rozsah cirkulárneho postihnutia > 60% ($p = 0.033$). Downstaging bol pozorovaný u 57% pacientov. Autori článku ho definovali ako zníženie v T klasifikácii, pričom porovnávali klinické „T štádium“ k patologickému „ypT štádiu“ (26). Nepriaznivými, štatisticky signifikantnými boli parametre: hladina CEA pred liečbou > 2,5 ng/ml ($p = 0.006$), a rozsah cirkulárneho postihnutia > 60% ($p = 0.001$) a vzdialenosť od anokutánej línie > 5cm ($p = 0.035$). Zvýšenie hladiny nádorového marku CEA > 5ng/ml ($p = 0.041$) bola i v inej štúdii spojená s horšou odpoveďou na neoadjuvatnú chemorádioterapiu (27). V inej klinickej štúdii bolo analyzovaných 351 pacientov. Downstaging vlastného nádoru (definovaný ako dosiahnutie minimálne ypT2) bol zaznamenaný u 167 pacientov (47.6%) a významná regresia nádorových buniek v tumore (bez/minimum reziduálnych nádorových buniek vo fibrotickom tkanive) u 103 pacientov (29.3%), pričom pCR sa vyskytla u 51 pacientov (14.5%). Multivariančnou analýzou boli stanovené prediktory downstagingu (hladina hemoglobínu pred liečbou, $p = 0.045$, cN0 klasifikácia, $p < 0.001$, hladina nádorového markeru CEA pred liečbou, $p < 0.001$), prediktory signifikantnej regresie nádorových buniek (cN0, $p = 0.044$, hladina CEA pred liečbou, $p < 0.001$), prediktory pCR (hladina CEA pred liečbou, $p = 0.004$) (28). Ďalšia, anglická štúdia, hľadala súvislosť medzi eleváciou CRP (C-reaktívny proteín) a hypoalbuminémiou vo vzťahu k celkovému prežitiu po resekcii karcinómu hrubého čreva a konečníka. Autori potvrdili, že pacienti, u ktorých je elevovaná hladina CRP (> 10 mg/l) a prítomná hypoalbuminémia (< 35 g/l) pred operačným riešením, mali horšie celkové prežitie (29). Sľubným prediktívnym a prognostickým ukazateľom sa javí stanovenie hodnoty SUV (standardized uptake value) 18F-fluorodeoxyglukózy pri vyšetrení pacientov pomocou PET (pozitronová emisná tomografia). Bola dokázaná závislosť medzi regresiou počtu nádorových buniek v tumore po neoadjuvantnej liečbe a zmenami hodnoty SUV 18FDG-PET vyšetrenia realizovaného pred začatím liečby, v jej priebehu (12. deň) a pred operáciou tumoru. Respondéry dosahovali skorý pokles SUV FDG-PET o $\geq 52\%$ (30).

4. Molekulárne prediktívne faktory

4.1. Prediktívne faktory súvisiace s metabolizmom 5-fluorouracilu

Hladiny enzýmov, ktoré súvisia s metabolizmom 5-FU, ako napríklad TS (thymidylátsyntáza), TP (thymidylátfosforiláza) a DPD (dihydropyrimidindehydrogenáza), môžu mať význam pri predikcii rezistencie na fluoropyrimidíny. Výsledky sú však rozporuplné, závislosť medzi vysokými

hladinami mRNA pre TS, TP, DPD a rezistenciou na fluoropyrimidíny bola potvrdená len niektorými autorskými tímami. Všeobecne sa autori zhodujú, že TS, TP a DPD môžu byť predikčnými a prognostickými faktormi, ak sa použijú v kombinácii s ďalšími markermi (16).

4.2. Onkogény

4.2.1. Ras

Mutácie génov rodiny Ras (K-Ras, H-Ras, N-Ras) patria medzi najčastejšie mutácie onkogénov v ľudských nádoroch (31). Ras gény kódujú proteíny o veľkosti 21-kDa (proteíny p21), ktoré sú lokalizované na vnútornej strane plazmatickej membrány. Tieto proteíny slúžia ako signálne molekuly, zapájajú sa do procesov bunkovej proliferácie a bunkového cyklu. Vznik mutácie Ras sa pokladá za skorú udalosť vzniku kolorektálneho karcinómu (CRC) (32). V súvislosti s hľadaním prognostických a prediktívnych faktorov je veľká pozornosť venovaná aktivačným mutáciám K-ras génu. V rámci RASCAL štúdie (The K-Ras in colorectal cancer collaborative group) bola vyšetovaná mutácia K-ras v kodóne 12 u 3439 pacientov s CRC. Výsledkom bolo konštatovanie, že táto mutácia má nepriaznivý vplyv na celkové prežívanie pacientov a času do progresie choroby (33). Bell et al. potvrdili význam súčasnej mutácie Ras kodónu 12 a overexpresie p53 na zníženie celkového prežívania pacientov s CRC (34). Markowitz et al. dokázali, že neexistuje závislosť medzi mutáciou K-ras a citlivosťou k chemoterapii na bázi 5-FU (35). V súčasnosti stúpa význam stanovenia mutácií K-ras hlavne s použitím cielenej biologickej liečby u CRC, cetuximabu (monoklonálna protilátka proti EGF-receptoru). Prítomnosť mutácie je negatívnym prediktívnym faktorom odpovedi na uvedenú terapiu.

4.2.2. C-erbB-2 (Her-2/neu)

Protoonkogén Her-2/neu kóduje membránový receptor Her-2, ktorý má tyrozínkinázovú aktivitu a hrá významnú úlohu u viacerých nádorových ochoreniach (napr. karcinóm prsu). Stanovenie expresie Her-2 proteínu analyzovali Kovacevic et al., ktorí dokázali, že Her-2 nie je prognostickým markerom, teda nemá vplyv ani na výskyt metastáz ani na celkové prežitie u pacientov s nádormi konečníka (36).

4.2.3. C-myc a Cyklín D1

Protoonkogén c-myc sa uplatňuje pri riadení bunkovej proliferácie a apoptózy. Jeho transkripcia, podobne ako v prípade regulátora bunkového cyklu, cyklínu D1, je závislá na aktivite Wnt signálnej dráhy (37). Práce autorov Smith et al. dokázali, že nízka expresia c-myc je spojená so zlepšeným celkovým prežívaním a dlhším časom do relapsu tumoru u pacientov s CRC liečených chemoterapiou na báze 5-FU (38). Polymorfizmus G870A v gène pre cyklín D1 je spojený so signifikantne lepšou odpoveďou k neoadjuvatnej rádioterapii a menším výskytom lokálnych recidív (39).

4.2.4. Epidermal growth factor receptor (EGFR)

Expresia EGFR proteínu a polymorfizmus v promótorovej oblasti EGFR génu Sp1-216G/T nezávisle predikovali

zvýšenú rezistenciu k neoadjuvatnej rádioterapii v štúdií, ktorá mala 77 pacientov (40).

4.2.5. Transforming growth factor beta (TGF-β)

TGF-β je inhibítorom bunkového rastu. Pri vzniku CRC mení ale svoju pôvodnú funkciu, v podmienkach nádorovej transformácie stimuluje rast nádoru, invazivitu a metastázovanie. Jeho zvýšená expresia je spojená s horším celkovým prežívaním u pacientov s CRC (41). Molekula STRAP (serine threonine receptor-associated protein) inhibuje in vitro TGF-β signálnu dráhu. Z tohto predpokladu vychádzali Buess et al., ktorí u pacientov s CRC analyzovali amplifikáciu STRAP génu vo vzťahu k prognóze po adjuvatnej chemoterapii na báze 5-FU (42). Autori potvrdili pozitívny prediktívny význam amplifikácie génu STRAP.

4.2.6. Bcl-2

Bcl-2 proteín, produkt onkogénu bcl-2, je významný regulátor apoptózy, o jeho význame pojednáva samostatná kapitola 4.5.

4.3. Tumor supresorové gén

4.3.1. p53

p53 je najčastejšie mutovaným génom solídnych ľudských nádorov. Gén p53 sa nachádza na krátkom ramienku chromozómu 17, jeho proteínový produkt udržiava genetickú stabilitu tým, že indukuje zástavu bunkového cyklu a apoptózu po poškodení DNA (43). Inaktívna forma p53 vedie ku genetickej instabilite tým, že bunky s poškodenou DNA prežívajú. Podľa literatúry nádorová expresia p53 nesúvisí s celkovým prežívaním u pacientov s CRC (31). Na strane druhej overexpresia p53 je markerom horšej odpovedi na terapiu s 5-FU (44) a v prípade karcinómu rekta i k neoadjuvatnej liečbe (45). Dôležitými regulátormi p53 sú proteíny MDM2 a MDM4. Ani v prípade proteínu MDM2 nebol doposiaľ dokázaný prediktívny význam k neoadjuvatnej liečbe (46), proteín MDM4 je v súčasnosti predmetom prebiehajúcich analýz, vrátane výskumu na našom pracovisku.

4.3.2. p27

p27 je tumor supresorový gén, ktorého proteín inhibuje bunkový cyklus. Podľa Lin et al, expresia p27 sa zväčšuje počas neoadjuvatnej terapie u pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka a pacienti s nádorom p53 - a p27 + dosahovali lepšiu odpoveď po neoadjuvatnej liečbe (47).

4.4. Mikrosatelitová instabilita (MSI)

Početné alterácie mikrosatelitov krátkych repetitívnych sekvencií DNA v celom genóme sú spôsobené replikačnými chybami DNA polymerázy, ktoré vznikajú v priebehu vývoja tumoru a neboli adekvátne opravené. Za vznik replikačných chýb sú zodpovedné defekty génov riadiacich reparáciu chybného párovania MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 a PMS2. Mutácie týchto génov zvyšujú pravdepodobnosť mutácií iných génov, napr. tumor supresorových, a tým aj pravdepodobnosť vzniku nádoru. O takomto nádore hovoríme ako o nádore s mikrosatelitnou nestabilitou (MSI+), jeho fenotyp niekedy býva označovaný ako

„replication error positive“ (RER pozitívni). MSI bola zistená u približne 15% sporadických CRC (31). Sú to nádory väčšinou proximálnej časti hrubého čreva, často majú mucinóznou zložku, grade 3, väčšinou nie sú spojené s mutáciami onkogénu RAS a nádorového supresoru p53, častejšie sú mutácie receptora TBR-II (31). Prítomnosť MSI je prediktorom lepšej prognózy u pacientov s CRC (48). V súvislosti s neoadjuvatnou liečbou a MSI boli študované gény MSH2 a MLH1. Pacienti, ktorých nádory mali mutáciu génu MLH1, vykazovali viac patologických kompletných remisií (24.3% versus 9.4%, $p=0.055$) (49).

4.5. Regulátory apoptózy a bunkovej proliferácie

Bcl-2 je antiapoptotický proteín, ktorý je súčasťou proteínovej rodiny Bcl-2. Význam Bcl-2 proteínu u CRC bol predmetom viacerých štúdií a jeho zvýšená expresia bola dokázaná hlavne u nádorov distálnej časti hrubého čreva a v rekte (50). Bola zaznamenaná elevácia Bcl-2 počas neoadjuvatnej terapie (47). Barettonova štúdia dokázala lepšiu prognózu u pacientov s nádormi Bcl-2 + a p53 - (51). Naopak Schneider et al. na súbore 436 pacientov s CRC v klinickom štádiu I-IV neprekázali závislosť medzi expresiou Bcl-2 a prognózou či odpoveďou na chemoterapiu na báze 5-FU (52). V súvislosti s reguláciou apoptózy bola skúmaná i prediktívna úloha proteínu survivin (proteín patriaci do skupiny inhibítorov apoptózy). Jeho nízka expresia súvisela so zvýšenou dobou do progresie u metastatického CRC (53). Tannapfel et al. sa venoval významu proapoptotického proteínu Bax, člena Bcl-2 rodiny. U pacientov s lokálne pokročilými nádormi konečníka pozoroval po neoadjuvatnej liečbe zvýšenú expresiu Bax proteínu a apoptózy, a to hlavne v nádoroch p53 - (54). Z ďalších študovaných proteínov, ktoré sa zúčastňujú procesu apoptózy, bol dokázaný prediktívny význam u proteínu Ku70 a kaspázy 3. Proteín Ku70 sa podieľa na opravách DNA. Podľa japonskej štúdie expresia p53 a Ku70 predikovala citlivosť k neoadjuvatnej rádioterapii u 111 pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka (55). Kaspáza 3 je kľúčový efektor apoptózy a jej znížená aktivita je prediktorom lokálnej recidivy u karcinómu konečníka (56). Autori usudzujú, že aktivita kaspázy 3 by mohla byť v budúcnosti použitá ako vhodný parameter racionálnej indikácie neoadjuvatnej rádioterapie (56).

Proliferačná aktivita bunky sa môže stanoviť prostredníctvom imunohistochemického vyšetrenia exprese proteínu Ki-67, MIB-1 a PCNA (proliferating cell nuclear antigen, ktorý sa podieľa na syntéze a opravách DNA). Podľa talianskej štúdie je súčasťou vysoká expresia p21 (inhibitor cyklín dependentných kináz) a MIB-1 po ukončenej neoadjuvatnej chemorádioterapii prediktorom horšej prognózy ochorenia (49).

4.6. Regulátory angiogenézy

VEGF (vascular endothelial growth factor) je základným proangiogénnym rastovým faktorom. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α) je transkripčný faktor hrajúci úlohu pri bunkovej a systémovej homeostáze pri hypoxii. HIF-1 α ovplyvňuje angiogenézu prostredníctvom aktivácie VEGF. Vysoká expresia HIF-1 α a upregulácia VEGF

predikovali v štúdií s 92 pacientmi s lokálne pokročilým karcinómom konečníka kratšiu dobu do relapsu choroby a horšie celkové prežitie (57). Cyklooxygenáza-2 (COX-2) je dôležitý enzým metabolizmu kyseliny arachidonovej. COX-2 zohráva dôležitú úlohu v procese nádorovej progresie (indukcia, angiogenéza, invázia a metastázovanie nádorových buniek, inhibuje protinádorovú imunitu). Podľa niektorých epidemiologických štúdií preventívne užívanie nesteroidných antiflogistík a inhibítorov COX-2 znižuje incidencia a mortalitu u CRC. Zvýšená expresia COX-2 bola tiež spojená s horšou odpoveďou k neoadjuvatnej chemorádioterapii (58).

4.7 Regulátory invazivity a metastázovania nádoru

4.7.1. Metaloproteinázy a ich inhibítory

Je to skupina enzýmov, ktorých hlavnou úlohou je degradácia extracelulárnej matrix, čo má význam v invazivite nádoru a metastázovaní. Metaloproteináza-2 (MMP-2) je negatívnym prognostickým faktorom u nádorov hrubého čreva a tkanivové inhibítory metaloproteináz 3 a 4 (TIMP-3 a TIMP-4) pozitívnym prognostickým faktorom u nádorov konečníka (59).

4.7.2. Urokinase-type plasminogen activator (uPA)

Proteín uPA je proteáza, ktorá premieňa plazminogén na plazmín. Jeho zvýšená expresia bola asociovaná s horšou prognózou u CRC v štádiu II (60). Naopak, expresia plasminogen activator inhibítoru 2 (PAI-2) je asociovaná s lepšou prognózou pacientov s CRC (61).

4.7.3. CD44

CD44 je membránový proteín, ktorý zohráva významnú úlohu v procesoch bunkových adhézií. Podľa záverov štúdie Peng et al. vyplýva, že je nezávislým negatívnym prognostickým faktorom u pacientov s nádormi konečníka po radikálnej operácii (62).

4.7.4. E-kadherín

E-kadherín patrí do rodiny adhezívnych molekúl, ktoré sprostredkujú hlavne medzibunkové kontakty. Intracelulárna časť transmembránového proteínu interaguje s proteínmi cytoplazmy, hlavne s β -katenínom, ktorého zvýšená expresia je spojená s horším prežívaním pacientov s CRC (63).

4.8. Iné

Ďalšími skúmanými prediktormi neoadjuvatnej liečby sú tzv. „Heat Shock Proteíny“ (HSP). Sú zvýšene exprimované pri pôsobení stresových podnetov na bunky, podieľajú sa na ochrane buniek pred poškodením a napomáhajú obnove bunkových funkcií. HSP70 bráni agregácii stresom poškodených proteínov a napomáhajú opätovnému získaniu ich funkčnej konformácie (64). Ďalším skúmaným prediktorom je protymozín- α (65), osteopontín a IL-6 (66). Zaujímavé sú i práce, ktoré hľadajú súvislosť medzi cirkulujúcimi nádorovými bunkami (CNB) a relapsom ochorenia po kuratívnej resekcii (67).

V súčasnosti sa študuje možnosť identifikácie pacientov s nádormi konečníka, ktorí sú rezistentní alebo vnímaví k neoadjuvatnej konkomitatnej chemorádioterapii, na

základe stanovenia genomického profilu nádorových buniek pomocou technológie DNA číпов (68,69). DNA čípy umožňujú v krátkom čase paralelne monitorovať expresiu tisícok génov, prípadne i celý ľudský genóm na úrovni RNA (transkriptóm) (70). Dosiaľ realizované štúdie založené na číповej technológii dokázali veľmi dobré analytické vlastnosti, ale bohužiaľ s minimálnym prienikom medzi jednotlivými genómovými sadami, a preto ich výsledky nemožno považovať za konkluzívne (súhrn najdôležitejších štúdií je v tabuľke číslo 1). Na trhu je pestrá škála DNA číпов. Vedľa celogenómových mikročíпов sú k dispozícii i biočípy, ktoré umožňujú detegovať expresné hladiny iba vybraných génov (napr. Gény, ktoré sa zúčastňujú regulácie bunkového cyklu, apoptózy, diferenciácie, bunkovej signalizácie atď.).

5. Záver

Aj keď doposiaľ realizované štúdie potvrdili význam niektorých klinicko-patologických a molekulárných faktorov v predikcii prognózy a odpovede k neoadjuvanej liečbe

pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka, neboli splnené očakávania vložené hlavne do štúdia molekulárných prediktorov. Výskum v tejto oblasti naráža na prekážky, ktoré predstavuje hlavne heterogenita nádoru a doterajší vedecký prístup zameraný iba na štúdium jednotlivých molekulárných faktorov. V súčasnosti sa otvára možnosť charakterizovať nádory na molekulárnej úrovni, a to metódami genomického profilovania. Predpokladáme, že práve tento prístup povedie v budúcnosti k identifikácii spoľahlivých molekulárných prediktorov odpovedi k neoadjuvanej liečbe a umožní tak individualizáciu manažmentu lokálne pokročilého karcinómu rekta. Dôležité je vopred vytipovať skupinu pacientov, u ktorej bude možné predísť zbytočnému oddialeniu chirurgického výkonu a eventuálnej toxicity neoadjuvanej liečby. Nové molekulárne markery by mohli ďalej byť využité vo vývoji cielennej liečby.

PodĎakovanie

Práca bola podporená grantom IGA MZ ČR NR/9076 – 4

Literatúra

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Český národní webový portál epidemiologie nádorů [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2008-6-11]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
- Sobin L, Wittekind Ch. TNM classification of malignit tumours. 6th edition. IUCC, Geneva, 2002.
- Kocáková I, Růžicková J, Kocák I, et al. Postavení konkomitativní chemorádioterapie v léčebném algoritmu u rektálního karcinomu. *Cas Lek Ces* 2003; 142 (suppl 10):32-35.
- Moertel C, Childs D, Reitemeier R, et al. Combined 5-fluorouracil and supervoltage radation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer. *Lancet* 1969; 2:865-867.
- Krook J, Moertel C, Gunderson L, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324:709-715.
- National Institutes of Health: NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264:1444-1450.
- Bosset J, Mantion G, Lorchel F, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for rectal cancer. *Semin Oncol* 2000; 27:60-65.
- Swedish Rectal Cancer Trial Group: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997; 336:980-987.
- Bosset J, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results - EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23(24):5620-5627.
- Bosset J, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
- Gerard J, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil with leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
- Rimkus C, Friederichs J, Boulesteix A, et al. Microarray-based prediction of tumor response to neoadjuvant radiochemotherapy of patients with locally advanced rectal carcinoma. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2008; 6:53-61.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
- Ghandimi M, Grade M, Difilippantonio M, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1826-1838.
- Kapiteijn E, Marijnen C, Nagtegaal I, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Eng J Med* 2001; 345:638-646.
- Svoboda M, Kocáková I, et al. Expresie genů pyrimidinového metabolismu u kolorektálních nádorů. In: Vyzula R, Žaloudík J. Rakovina tlustého střeva a konečníku, Praha, MAXDORF; 2007. s. 135-141.
- Yerushalmi R, Idelevich, E, Dror, Y, et al. Preoperative chemoradiation in rectal cancer: retrospective comparison between capecitabine and continous infusion of 5-fluorouracil. *J Clin Oncol* 2006; 93:529-33.
- Ortholan C, Francois E, Thomas O, et al. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:302-10.
- Kim D, Kim D, Kim T, et al. Is T classification still correlated with lymph node status after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer? *Cancer* 2006; 106:1694-700.
- Theodoropoulos G, Wise W, Padmanabhan A, et al. T-level downstaging and complete pathological response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:895-903.
- Peeters K, van de Velde C, Leer J, et al. Late side effects on short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients - a Dutch colorectal group study. *J Clin Oncol* 2005; 23:6199-206.
- Holm T, Singnomklao T, Rutqvist, et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of to randomized trials. *Cancer* 1996; 78:968-76.
- Marijnen C, Kapiteijn E, van de Velde C, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:817-25.
- Sauer R, Fietkau R, Martus P, et al. Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer: first results of the German multicenter phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48, (suppl 119):17-17.

25. Guillem J, Chessin D, Cohen A, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005; 241:829-36.
26. Das P, Skibber J, Rodriguez-Bigas, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer* 2007; 109(9):1750-1754.
27. Park Y, Sohn S, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol* 2006; 93:145-150.
28. Yoon S, Kim D, Kim T, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(4):1167-72.
29. McMillan D, Crozier J, Canna K, et al. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(8):881-6.
30. Cascini G, Vallone A, Delrio P, et al. 18F-FDG PET is an early predictor of pathologic tumor response to preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *J Nucl Med* 2006; 47:1241-1248.
31. Pasche B, Mulcahy M, Benson A, et al. Molecular markers in prognosis of colorectal cancer and prediction of response to treatment. *Practice and Research* 2002; s.331-345.
32. Fearon E, Vogelstein B, et al. A genetic model for colorectal tumorigenesis (review). *Cell* 1990; 61:759-767.
33. Andreyev H, Norman A, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCAL II' study. *British J of Cancer* 2001; 85:692-696.
34. Bell S, Scott N, Cross D et al. Prognostic value of p53 expression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancer. *Gastroenterol* 1993; 104:57-64.
35. Markowitz S, Hines J, Lutterbaugh J, et al. Mutant K-ras oncogenes in colon cancers do not predict patient's chemotherapy response or survival. *Clin Cancer Res* 1995; 1:441-445.
36. Kovacevic D, Soniski Z, Kusic Z, et al. Preoperative serum levels of c-erbB-2 do not seem to be useful in management of patients with rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22(7):827-31.
37. Burwinkel B, Shanmugam K, Hemminki K, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variant is associated with familial breast cancer risk: a case control study. *BMC Cancer* 2006; 6:268-271.
38. Smith D, Goh H, et al. Overexpression of the c-myc proto-oncogene in colorectal carcinoma is associated with a reduced mortality that is abrogated by point mutation of the p53 tumor suppressor gene. *Clin Cancer Res* 1996; 2:1049-1053.
39. Ho-Pun-Cheung A, Assenat E, Theyenas F, et al. Cyclin D1 gene G870A polymorphism predicts response to neoadjuvant radiotherapy and prognosis in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(4):1094-101.
40. Spindler K, Nielsen J, Lindebjerg J, et al. Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promoter region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66:500-504.
41. Watanabe T, Wu T, Catalano P, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Eng J of Med* 2001; 344:1196-1206.
42. Buess M, Terracciano L, Reuter J, et al. STRAP is a strong predictive marker of adjuvant chemotherapy benefit in colorectal cancer. *Neoplasia* 2004; 6:813-820.
43. Cox L, Lane D, et al. Tumor suppressors, kinases and clamps: how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. *Bioessays* 1995; 17:501-508.
44. Brett M, Pickard M, Green B, et al. p53 protein overexpression and response to biomodulated 5-fluorouracil chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *European J of Surg Oncol* 1996; 22:182-185.
45. Sadahiro S, Suzuki T, Maeda Y, et al. Predictors of tumor downsizing and regression with preoperative radiotherapy alone and with concomitant tegafur/uracil (UFT) for resectable advanced rectal adenocarcinoma. *Hepatogastroenterol* 2007; 54(76):1107-12.
46. Kudrimoti M, Lee E, Kang Y, et al. Genetic markers predictive of response to induction chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *J Ky Med Assoc* 2007; 105(1):18-22.
47. Lin L, Lee H, Hwang W, et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol* 2006; 15(4):211-6.
48. Gryfe R, Kim H, Hsieh E, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Eng J of Med* 2000; 342:69-77.
49. Bertolini F, Bengala C, Losi L, et al. Prognostic and predictive value of baseline and posttreatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5):1455-61.
50. Manne U, Weiss H, Grizzle W, et al. Racial differences in the prognostic usefulness of MUC1 and MUC2 in colorectal adenocarcinomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4017-4025.
51. Baretton G, Diebold J, Christoforis G, et al. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspects of carcinogenesis and prognostic significance. *Cancer* 1996; 77:255-264.
52. Schneider H, Sampson S, Cunningham D, et al. Bcl-2 expression and response to chemotherapy in colorectal carcinomas. *British J of Cancer* 1997; 75:427-431.
53. Rödel F, Hoffmann J, Grabenbauer G, et al. High surviving expression is associated with reduced apoptosis in rectal cancer and may predict disease-free survival after preoperative radiochemotherapy and surgical resection. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(8):426-35.
54. Tannapfel A, Nüsslein S, Fietkau R. Apoptosis, proliferation, bax, bcl-2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3):585-91.
55. Komuro Y, Watanabe T, Hosoi Y, et al. Prediction of tumor radiosensitivity in rectal carcinoma based on p53 and Ku70 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2003; 22(2):223-8.
56. de Heer P, de Bruin E, Klein-Kranenburg, et al. Caspase-3 activity predicts local recurrence in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(19):5810-15.
57. Theodoropoulos G, Lazaris A, Theodoropoulos V, et al. Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21(3):248-57.
58. Smith F, Reynolds J, Kay E, et al. COX-2 overexpression in pretreatment biopsies predicts response of rectal cancers to neoadjuvant radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64:466-472.
59. Hilska M, Robertson P, Collan Y, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1,-2,-7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1,-2,-3 and -4 in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007; 121(4):714-23.
60. Mulcahy H, Duffy M, Gibbons D, et al. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in Dukes' B colorectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 583-584.
61. Ganesh S, Sier C, Heerding M, et al. Contribution of plasminogen activators and their inhibitors to the survival prognosis of patients with Dukes' B and C colorectal cancer. *British J of Cancer* 1997; 75:1793-1801.
62. Peng J, Xu Y, Cai G, et al. Predicting prognosis of rectal cancer patients with total mesorectal excision using molecular markers. *World J Gastroenterol* 2007; 13(21):3009-3015.
63. Dorudi S, Hanbz A, Poulson R et al. Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome. *British J of Cancer* 1995; 71:614-616.
64. Takeuchi K, Nakajima M, Miyazaki T, et al. Is p53 and heat shock protein 70 expression a useful parameter for preoperative hyperthermoradiation therapy in advanced rectal carcinoma. *Hepatogastroenterol* 2007; 54(74):367-72.
65. Ojima E, Inoue Y, Miki C, et al. Effectiveness of gene expression profiling for response prediction for rectal cancer to preoperative radiotherapy. *J Gastroenterol* 2007; 42(9):730-6.
66. Debucquoy A, Goethals L, Geboes K, et al. Molecular responses of rectal cancer to preoperative chemoradiation. *Radiother Oncol* 2006; 80(2):172-7.
67. Uen Y, Lin S, Wu D, et al. Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection. *Ann Surg* 2007; 246(6):1040-6.
68. Merkerová M, Kráčmarová A, Bruchová H, et al. Využití biočipových technologií v onkologii. *Klinická onkologie* 2006; 19 (suppl 2):333-337.

přehled

69. Brdička R, Bručková H, et al. Vznik a rozmach čipových technologií. Klinická onkologie 2006; 19(suppl 2):331-332.
70. Svoboda M, Michálek J, et al. Úvod do technologie DNA čipů. Lékař a technika 2006; 35:67-75.

71. Kim, I., Lim, S., Kang, H. et al.: Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. Dis Colon Rectum, 2007; 50:1342-53.

<i>Štúdia</i>	<i>TRG</i>	<i>N vzoriek pac.</i>	<i>Skupiny pac.</i>	<i>RT(Gy)</i>	<i>CHT</i>	<i>N "predictor genes"</i>	<i>Predikcia vzt'ážená k parametru:</i>	<i>Presnosť predikcie</i>
<i>Ghadimi et al. (2005)</i>	<i>DW</i>	<i>Test: 23 Validácia: 7</i>	<i>R: TRG3-4 (16) NR: TRG1-2 (14)</i>	<i>50.4</i>	<i>FUc</i>	<i>54</i>	<i>T-level downsizing</i>	<i>86%</i>
<i>Watanabe et al. (2006)</i>	<i>JCCC</i>	<i>Test: 35 Validácia: 17</i>	<i>R: G2-3 (13) NR: G0-1 (39)</i>	<i>50.4</i>	<i>X</i>	<i>33</i>	<i>Tumor response</i>	<i>88.6%</i>
<i>Kim et al. (2007)</i>	<i>DW</i>	<i>Test: 31 Validácia: 15</i>	<i>CR: TRG4 (15) PR: TRG1-3 (31)</i>	<i>50.4</i>	<i>FUb/ CA</i>	<i>95</i>	<i>Tumor regression</i>	<i>84%</i>
<i>Rimkus et al. (2008)</i>	<i>Becker</i>	<i>Test: 30 Validácia: 13</i>	<i>R: TRG 1 (14) PR a NR: TRG 2-3 (29)</i>	<i>45</i>	<i>FUc</i>	<i>42</i>	<i>Tumor regression</i>	<i>86%</i>

Tabuľka číslo 1: Súhrn štúdií, ktoré sa zaoberali predikciou odpovede na neoadjuvantnú liečbu u pacientov s lokálne pokročilým nádorom konečníka pomocou čipovej analýzy (podľa 71)

TRG-Tumor Regression Grade, DW-TRG podľa Dworaka, JCCC-TRG podľa Japanese classification of colorectal carcinoma, podľa Beckera, R-respondéry, NR-nonrespondéry, G-grade, PR-parciálna odpoveď, CR-kompletná odpoveď, RT-rádioterapia, CHT-chemoterapia, FUc -5-FU podávaný kontinuálne, FUb -5-FU podávaný ako bolus, CA-kapecitabín, X – chemoterapia nebola, "predictor genes"--počet génov, ktoré boli rozdielne exprimované v skupine R/NR

Korespondenční adresa:
MUDr. Ingrid Garajová
Masarykův onkologický ústav
Klinika komplexní onkologické péče
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
Tel.: 543132450, Fax.: 543132455, E-mail: garajova@mou.cz

Došlo / Submitted: 17. 6. 2008
Přijato / Accepted: 11. 9. 2008

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.