

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE

Chemoterapie kolorektálního karcinomu

Diplomová práce

Hradec Králové 2006

Lenka Cholevová

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří mi byli jakkoliv nápomocni při vypracování této diplomové práce. Zejména však vedoucí mé diplomové práce PharmDr. Ludmile Melicharové za odborné vedení, ochotu, obětavost a čas, který mi věnovala.

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že předložená diplomová práce je mojí původní prací, kterou jsem vypracovala samostatně pod odborným dohledem své vedoucí diplomové práce a s použitím uvedené literatury.

OBSAH

1. Úvod.....	5
2. Obecná koncepce – kolorektální karcinom.....	6
2.1. Epidemiologie	6
2.2. Etiologie a patogeneze.....	7
2.3. Patologie, histologie	13
2.4. Staging.....	14
2.5. Klinický obraz.....	16
2.6. Screening.....	17
2.7. Diagnostika	20
2.8. Chemoprevence.....	21
3. Speciální část – léčba kolorektálního karcinom.....	25
3.1. Chirurgická léčba	25
3.2. Radioterapie.....	28
3.3. Chemoterapie	31
3.3.1. Úvod	31
3.3.2. Inhibitory thymidylátsyntázy	31
3.3.3. Inhibitory topoizomerázy – I	38
3.3.4. Deriváty platiny	40
3.3.5. Monoklonální protilátky	45
3.3.6. Chemoradioterapie	51
3.3.7. Přehled nežádoucích účinků cytostatické léčby	52
3.3.8. Současné indikace chemoterapie	55
4. Závěr.....	62
5. Seznam zkratk	63
6. Přehled literatury	65

1. ÚVOD

Kolorektální karcinom (KRK), zhoubný nádor tlustého střeva a konečníku je v současnosti nejčastějším nádorem zažívacího traktu v české populaci a druhou nejčastější lokalizací zhoubného nádoru u obou pohlaví. U mužů po bronchogenním karcinomu a u žen po karcinomu prsu. Jedná se o onemocnění, které je v časných stádiích dobře ovlivnitelné léčbou, ale které především díky stále stoupající incidenci a záchytu onemocnění v pokročilých stádiích významně ohrožuje populaci morbiditou a mortalitou.

Tato práce by se měla soustředit na cytostatickou léčbu kolorektálního karcinomu. Cílem je poskytnout ucelený přehled a srovnání současně používané chemoterapie s érou nových cytostatik.

2. OBECNÁ KONCEPCE – KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

2.1. Epidemiologie

Epidemiologické studie kolorektálního karcinomu (KRK) poskytují důležité informace o frekvenci a geografickém rozložení onemocnění. Nepřímo ukazují na potenciální rizikové faktory, jejichž význam je dále zkoumán v prospektivních kontrolovaných studiích.

Kolorektálnímu karcinomu patří v současné době na světě třetí místo mezi malignitami u mužů a čtvrté u žen. Podle odhadu Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 1996 diagnostikováno na celém světě 875 000 karcinomů tračnicku a rekta.

Od roku 1989 zaujímá ČR první místo v incidenci KRK v celosvětových tabulkách. V roce 1998 bylo u nás diagnostikováno 7 156 nových onemocnění rakovinou tračnicku a konečnicku, více jsou postiženi muži než ženy (56% vs. 44%). U obou pohlaví se jedná o druhou nejčastější malignitu po karcinomu plic, resp. mammy [1].

Pro výskyt KRK jsou typické geografické variace. Je vzácným onemocněním v oblastech s vysokým obsahem rostlinné potravy, jako např. v subsaharské Africe. Nejvyšší výskyt je zjišťován ve vyspělých průmyslových zemích euro-americké oblasti, nejmenší v Indii. Je častější mezi obyvateli měst ve srovnání s lidmi žijícími na venkově. Výskyt KRK se zvyšuje v populaci imigrantů z oblasti s nízkou incidencí do míst s vysokým výskytem onemocnění a po určité době dosáhne hodnot odpovídajících zdejšímu původnímu obyvatelstvu. Všechny tyto údaje ukazují na vliv zevních (exogenních) faktorů.

Častější výskyt KRK v některých rodinách potvrzuje význam genetických faktorů.

Lze tedy shrnout, že na vzniku KRK se významně podílí jak zevní prostředí, tak i genetická predispozice [1].

2.2. Etiologie a patogeneze

Vznik KRK je multifaktoriální, v řadě případů na základě vrozených a získaných genetických změn. Rizikové faktory jsou exogenní a endogenní.

K **exogenním faktorům** patří především stravovací a životní návyky. Konzumace potravin s vysokým podílem živočišného tuku, červeného masa, obezita, dále pak nadměrná konzumace alkoholu, kouření, nedostatek zeleniny a ovoce jako zdrojů vlákniny, nedostatek kalcia, vitamínů C a D, kyseliny listové a stopových prvků.

Vysoký obsah tuku v potravě pravděpodobně zvyšuje riziko vzniku KRK. V populacích s vysokou spotřebou tuku je KRK častější než v zemích, kde je spotřeba tuku nízká. Tuk obsažený v potravě zvyšuje tvorbu cholesterolu a žlučových kyselin v játrech, a tím pravděpodobně i jejich množství ve střevě. Zvýšené množství sekundárních žlučových kyselin poškozuje sliznici tračníku a zvyšuje proliferační aktivitu ve sliznici.

Význam tuku v etiopatogenezi KRK zpochybňují práce, které prokazují vyšší riziko karcinomu v souvislosti se zvýšenou spotřebou červeného masa, nikoli však tuku. Byla vyslovena hypotéza, že nikoli tuk, ale hem obsažený v červeném mase způsobuje poškození sliznice tlustého střeva a hyperproliferaci epitelu, a pravděpodobně tak zvyšuje riziko KRK [1].

Konzumace alkoholu – alkohol brání reparačním procesům DNA a způsobuje deficit kyseliny listové. Některé studie potvrzují vyšší výskyt rakoviny střeva u konzumentů alkoholu, jiné nikoli. Přesto je alkohol považován za významný rizikový faktor [1].

Nikotinismus – podobně jako řada jiných nádorů, i KRK je častěji spojen s kouřením. Aktivní kuřáci (minimálně 20 cigaret denně) mají více než dvojnásobné riziko vzniku KRK. Uplatnění kancerogenů obsažených v tabákovém kouři je pravděpodobně modifikováno polymorfismem v enzymatické výbavě hostitele

Vláknina byla vždy považována za jeden z nejvýznamnějších protektivních faktorů.

Předpokládá se, že zvýšený příjem vlákniny zvětšuje objem stolice, vede k diluci karcinogenně působících látek, urychluje jejich eliminaci, a snižují tak dobu jejich působení ve střevě. Rovněž mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které vznikají fermentací vlákniny v tlustém střevě, mohou snížením pH příznivě ovlivnit karcinogenezi ve střevě.

Přes řadu uvedených možností je třeba říci, že skutečný mechanismus, kterým vláknina přispívá ke snížení rizika vzniku KRK, není dosud znám.

V současné době jsou k dispozici výsledky recentních studií, které poněkud mění pohled na tuto problematiku. Žádná z nich neprokázala protektivní účinek ovoce či zeleniny na vznik KRK, resp. recidivu adenomových polypů. Lze tedy shrnout, že v současnosti nejsou k dispozici jednoznačné důkazy o protektivním významu dietní vlákniny na vzniku KRK.

Nedostatek některých mikronutrientů (vitamíny, stopové prvky, kyselina listová).

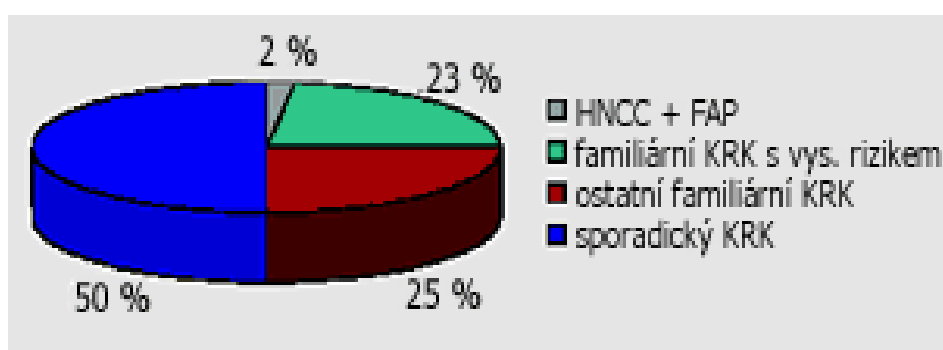
Velký význam je přikládán kyselině listové. Vliv deficiencie folátu na vývoj karcinomu tlustého střeva souvisí nejspíše s poškozením DNA hypometylací, která vede k dysregulaci aktivace protoonkogenů a vývoji nádoru. Významnou roli hraje také zřejmě polymorfismus genu pro metyltetrahydrofolátreduktázu (MTHFR), homozygocie pro C677T alelu redukuje MTHFR aktivitu. Homozygotní nosiči tohoto genu mají poloviční riziko vzniku karcinomu tlustého střeva než heterozygoti a homozygoti s normálním genotypem. Protektivní efekt této mutace se ztrácí při deficitu folátu. Pravidelná suplementace kyseliny listové je vhodná jako prevence kolorektálního karcinomu u pacientů s recidivujícími střevními polypy a anamnestickou zátěží tímto onemocněním. Podobný účinek má i nedostatek vitaminů B₁₂ a B₆ [20].

K **endogenním faktorům** můžeme zařadit věk, rodinnou anamnézu, osobní anamnézu a také idiopatické střevní záněty.

Věk - je významným rizikovým faktorem při vzniku většiny nádorů včetně kolorektálního karcinomu. 90 % nemocných je starších 50 let, zatímco před 40. rokem života je diagnóza tohoto onemocnění vzácná [1].

Rodinná anamnéza - výskyt KRK u příbuzných 1. stupně zvyšuje riziko onemocnění v běžné populaci nejméně 2 - až 3 násobně. Rozsáhlá studie Negriho zjistila, že relativní riziko (RR) je 3,2 pro karcinom tračnicku a 2,2 pro karcinom rekta u příbuzných 1. stupně a stoupá na 5,2, resp. 6,3, je-li nemocný mladší než 45 let [19].

Obr.1 Zastoupení sporadického, familiárního a hereditárního karcinomu v populaci [19].



Osobní anamnéza - nemocní s diagnózou KRK mají vyšší riziko synchronního i metachronního nádoru tlustého střeva. Synchronní tumor se vyskytuje u 0,7 – 7,6 % nemocných a je častěji lokalizován v různých částech střeva. Metachronní karcinom postihuje 1,1 – 4,7 % nemocných, přibližně polovina nálezů je diagnostikována mezi 5. – 7. rokem od diagnózy primárního tumoru [19].

Idiopatické střevní záněty - idiopatické střevní záněty, zejména ulcerózní kolitida (UC), jsou spojeny s vyšším výskytem KRK. Toto riziko stoupá s délkou trvání choroby a rozsahem postižení střeva. Kumulativní riziko vzniku karcinomu se pohybuje mezi 6,6 – 30 % po 25letém trvání choroby. Nejvíce ohroženi jsou nemocní s postižením celého tračnicku [19].

Patogenetické mechanismy KRK

- Mikroarchitektura střevní sliznice a karcinogeneze

Základem mikroskopické struktury sliznice tlustého střeva jsou krypty, v jejichž dolní třetině probíhá dělení a diferenciací kmenových buněk

Z mechanismu postupné diferenciací a posunu epiteliálních buněk na povrch krypt vychází představa, že „první zásah“ v procesu karcinogeneze, který postihuje dosud zdravé dělicí se buňky, je iniciován z krevního oběhu. Tímto zásahem je nejčastěji mutace APC-genu a důsledkem je vznik benigní léze - adenomového polypu. Populace proliferujících buněk se růstem adenomu dostává do bezprostředního kontaktu se střevním obsahem a vznikají tak podmínky pro „druhý zásah“, přicházející nejspíše ze střevního lumen. Pokračující genetické poruchy prohlubují dysplastické změny v nádoru a vedou nakonec ke vzniku invazivního karcinomu [19].

- Genetické změny v karcinogenezi KRK

Postupné hromadění genetických poruch na různé úrovni vede v konečné fázi ke vzniku invazivního karcinomu. Tyto genetické změny mohou být vrozené nebo získané. V podstatě se jedná o tři typy poruch :

1. inaktivace tumor supresorových genů (APC, DCC, p53)
2. aktivace protoonkogenů na funkční onkogeny (K-ras)
3. mutace genů tzv. MMR (mismatch repair) systému [1].

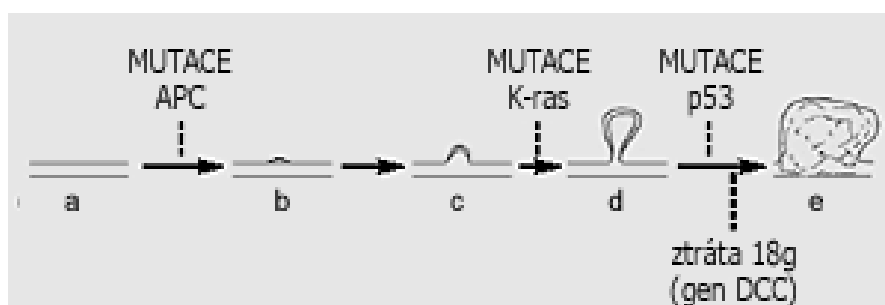
Z genetického hlediska jsou v současné době známy 4 odlišné cesty vedoucí ke vzniku KRK :

1. „Klasická“ cesta sekvence adenom - karcinom

popsaná Morsonem v první polovině 70. let. Klíčovým bodem je zde mutace APC - genu. APC reguluje intracelulární koncentraci β -kateninu. Dochází tedy k následnému nadbytku β -kateninu, který aktivuje geny stimulující buněčnou proliferaci a potlačující buněčnou smrt. Ve vzniklém adenomu se pak hromadí další genetické poruchy (mutace K-ras, p53, DCC, DPC4/Smad4 atd) a vzniká invazivní karcinom (obr.2) . Vrozená mutace APC je příčinou familiární adenomatózní polypózy tlustého střeva (FAP) - riziko vzniku karcinomu u postižených jedinců se blíží 100% [4].

U sporadických nádorů je sice mutace APC-genu považována za velmi časnou událost v procesu karcinogeneze, avšak některé práce z poslední doby tuto představu zpochybňují tím, že nacházejí ztrátu APC jen ve 30 % střevních adenomů [19].

Obr.2 Schéma postupných genetických změn v buňkách sliznice tlustého střeva v procesu karcinogeneze kolorektálního karcinomu¹⁹



- a - normální sliznice tlustého střeva
- b - hyperproliferace epitelu (aberrantní krypty)
- c - malý adenom
- d - velký adenom
- e - karcinom

2. Cesta tzv. mikrosatelitní nestability (MSI),

na jejímž počátku je mutace nebo ztráta funkce některého z genů mismatch repair-systému (MMR-systém). Tento enzymatický systém je zodpovědný za opravu replikačních chyb DNA. Při přepisu a syntéze nové dvoušroubovice dochází běžně k chybám v oblastech tzv. repetitivních sekvencí (mikrosatelitů), které spočívají v nesprávném párování, event. opakování nukleotidů, a většinou jsou lokalizovány mimo funkčně významné části genu. Ztráta funkce MMR-systému může postihnout geny významné pro buněčné dělení či apoptózu a vést tak ke vzniku nádoru [1]. Zárodečná mutace genů MMR-systému je základem syndromu hereditární nepolypózní rakoviny tlustého střeva (HNPCC - Lynchův syndrom). Adenomové polypy nejsou v přítomnosti MSI častější než v ostatní populaci, nicméně již vzniklý adenom rychleji progreduje a malignizuje. U sporadických karcinomů je defekt MMR-systému přítomen v 10 – 15 % a nejčastějším mechanismem vyřazení genu je hypermetylace hMLH1. U nemocných do 50 let se MSI vyskytuje častěji a zdá se, že je u těchto nemocných příznivým prognostickým faktorem (nižší výskyt metastáz do lymfatických uzlin a do vzdálených orgánů) [19].

3. Ulcerózní kolitida (UC)

sice přispívá k celkovému počtu střevních karcinomů jen málo, mechanismus karcinogeneze se však liší od ostatních forem KRK. Místo sekvence adenom-karcinom se v terénu UC setkáváme s posloupností dysplazie-karcinom bez mezistupně v podobě adenomu (částečná podobnost s karcinomem v Barrettově jícnu a karcinomem žaludku). Mutace APC-genu jsou méně časté a jsou událostí spíše pozdní ve srovnání s běžným karcinomem. Častější a časnější je defekt dalšího z tumor supresorových genů - p53. V poslední době bylo zjištěno, že genetické změny - tzv. chromozomová nestabilita - postihují u nemocných s UC a ložiskovým nálezem dysplazie sliznici celého tlustého střeva včetně úseků bez histologicky prokazatelné dysplazie. Detekce chromozomové nestability by tak mohla vést k identifikaci nemocných s nejvyšším rizikem vzniku KRK v terénu UC [19].

4. Konečně je třeba zmínit skutečnost, že v buňkách většiny střevních karcinomů je prostřednictvím hypermetylace blokována funkce estrogenového receptoru a tento jev pravděpodobně narůstá s věkem. Není jasné, zda právě tento mechanismus může vysvětlit vyšší výskyt KRK u bezdětných žen. Rovněž chybí v současné době podrobnější informace o dalších mechanismech navazujících na tento proces v buňkách střevní sliznice [19].

2.3. Patologie, histologie

Podle makroskopického vzhledu rozlišujeme nádory polypoidní, ulcerózní, stenozující a nádory infiltrativně rostoucí.

Podle mikroskopické struktury se jedná až na výjimky o adenokarcinomy, nejčastější je typ tubulární (90%), silně hlenotvorný (10%) a karcinom z prstenčitých buněk 1%.

Histologicky se dále posuzuje stupeň diferenciaci nádoru = grading (G), má značný význam z hlediska prognózy [4].

- G1 – nádory dobře diferencované
- G2 – středně diferencované
- G3 – špatně diferencované
- G4 – nediferencované

G1 a G2 – méně zhoubný nádor (low grade) s lymfogenním metastázováním do 25%.

G3 a G4 – vysoce maligní (high grade), lymfogenně metastázuje v 80% - mají nejhorší prognózu [2].

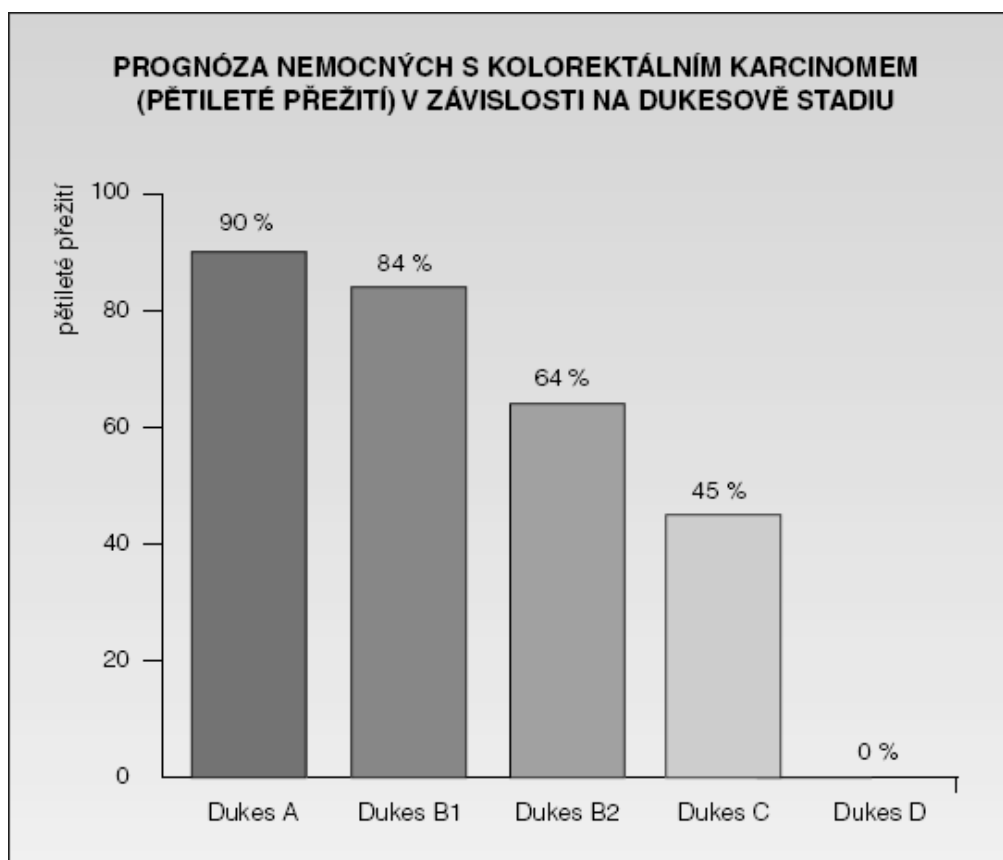
Růst KRK je zprvu omezen na sliznici, přerůstání přes lamina muscularis mucosae se označuje jako invaze. Nádor se šíří všemi směry, ve stěně střevní zejména ve směru venózního a lymfatického spádu. Při postižení všech vrstev střevní stěny se nádor šíří dále přes serózu, později prorůstá do přilehlých struktur a

orgánů. Lymfatickými cestami se nádor šíří do spádových mízních uzlin. Hematogenní rozsev je nejčastěji do jater a plic. Z rozsahu postižení uvedených struktur vychází klasifikace nádoru – staging [2].

2.4. Staging

Staging KRK je nejdůležitějším prognostickým faktorem. Definitivní staging je možný pouze na podkladě operačního nálezu a histologického vyšetření resekátu včetně příslušných lymfatických uzlin. Jak stupeň penetrace nádoru, tak i počet postižených uzlin jsou významnými ukazateli dalšího průběhu onemocnění(obr.3)

Obr.3 Prognóza nemocných s kolorektálním karcinomem (pětileté přežití) v závislosti na Dukesově stadiu [1].



K určení stadia KRK se užívají dvě mezinárodně uznávané klasifikace. Tradiční Dukesova klasifikace a klasifikace TNM. Pokročilost onemocnění je posuzována podle vztahu primárního nádoru (T) k vrstvám stěny střevní, podle počtu karcinomem postižených regionálních uzlin (N) a podle přítomnosti vzdálených metastáz (M).

Tab.1 Staging kolorektálního karcinomu: TNM systém [1].

stadium 0	carcinoma in situ (Tis, N0, M0)
stadium I	nádor roste do submukózy (T1, N0, M0) nádor roste do muscularis propria (T2, N0, M0)
stadium II	nádor roste do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáně (T3,N0,M0) nádor prorůstá serózu nebo invaduje do okolních orgánů (T4, N0, M0)
stadium III	nádor prorůstá střevní stěnu a postihuje regionální lymfatické uzliny N1 - maximálně 3 perikolické (perirektální) lymfatické uzliny N2 - 4 a více perikolických (perirektálních) lymfatických uzlin N3 – uzliny podél cévních kmenů (jakékoli T, N1 nebo N2 nebo N3, M0)
stadium IV	jakékoli T, jakékoli N, vzdálené metastázy – M1

Tab.2 Stadia podle TNM a Dukesovy klasifikace [2].

			TNM	DUKES
T 1,2	N 0	M 0	I	A
T 3,4	N 0	M 0	II	B
T 1-4	N 1,2	M 0	III	C
T 1-4	N 1,2	M 1	IV	D

2.5. Klinický obraz

Symptomatologie kolorektálních nádorů závisí na lokalizaci, velikosti a makroskopické formě, v pokročilých stádiích též na rozsahu postižení dalších orgánů a celkové odezvě organismu.

- Asi čtvrtina karcinomů se nachází v céku a ascendens a stejně často je postižena esovitá klička.
- Tumory proximální části střeva - jsou častěji asymptomatické, dorůstají větších velikostí a typickým projevem je sideropenická mikrocytární anémie.
- Nádory levé poloviny tračníku a rekta - postihují větší část cirkumference vzhledem k cirkulárnímu uspořádání lymfatických cév. Jejich fibrózní stroma spolu s menší šíří střevního lumen je příčinou častějších projevů střevní obstrukce. Zúžení průsvitu střeva se projeví zvýšenou plynatostí, změnou defekačního stereotypu, kolikovitou bolestí, subileozním stavem, náhle vzniklý ileus může být prvním příznakem nádoru.
- Podobné příznaky vyvolává i karcinom céka stenózující Bauhinskou chlopeň.
- Hlavními symptomy nádoru konečníku – jsou tenesmy, následované vyprazdňováním neodpovídajícího množství stolice s příměsí hlenu i krve a krvácení.
- Vzdálenými metastázami jsou postiženy především játra, plíce, peritoneum, vaječníky. Nezřídka se může metastatický proces objevit jako příznak dosud neznámého nádoru.
- Vznik klinických symptomů je obvykle známkou větší pokročilosti nádoru.
- Některé projevy, například krvácení z konečníku, však mohou znamenat lepší prognózu onemocnění [1].

2.6. Screening

V diagnostice KRK rozlišujeme následující situace:

1. vyšetření nemocných s klinickými symptomy a podezřením na KRK
2. vyšetření asymptomatických osob v populaci s rizikem KRK (**screening**, depistáž KRK)
3. sledování nemocných po operaci KRK a pacientů po odstranění adenomu (surveillance, dispenzarizace)

Vyšetření stolice na přítomnost okultního krvácení (OK)

Test na okultní krvácení je založen na skutečnosti, že většina kolorektálních karcinomů a větších adenomů (nad 1 cm v průměru) ztrácí u asymptomatických jedinců intermitentně do stolice malé množství krve, které lze testem na okultní krvácení detekovat. K dosažení pozitivního výsledku je třeba přibližně 2 ml krve ve stolici [1].

Podstatou nejčastěji používaného testu (Haemoccult) je barevná změna guajakové pryskyřice v důsledku pseudoperoxidázové aktivity hemoglobinu obsaženého ve stolici testovaných osob, který v přítomnosti alkoholového roztoku peroxidu vodíku katalyzuje přeměnu redukované formy pryskyřice (bezbarvé) na formu oxidovanou (modrou) [4].

Test má tyto přednosti :

- vysokou specifitu, což je nezbytnou podmínkou masové depistáže. Je stabilní a standardizovaný, dává málo falešně pozitivních výsledků a dovoluje srovnání výsledků v jednotlivých národních programech
- z celkového počtu pozitivních OK lze zjištěním následným diagnostickým programem (kolonoskopie) u 10-20% KRK, u 15-30% polypy, u 40-50% jiný zdroj krvácení
- při jednorázovém screeningu se odhalí v asymptomatické populaci přibližně 80-90% KRK a 50-60% adenomových polypů [4].

Test spočívá ve vyšetření 3 po sobě jdoucích stolic po 2 vzorcích z každé stolice. Falešně pozitivní výsledek testu může být způsoben požitím většího množství

tmavého a syrového masa, některých druhů ovoce a zeleniny (rostlinné peroxidázy - květák, brokolice, křen, ředkvičky, zelí, rajčata, okurky) a užitím nesteroidních antirevmatik. Falešně negativní nálezy mohou být způsobeny vysokými dávkami vitamínu C nebo opožděnou detekcí (doporučuje se zpracovat test do 5 dnů od odevzdání lékaři). Falešná negativita testu může být způsobena i tím, že většina karcinomů a adenomů krvácí intermitentně nebo v malé míře, proto je třeba test na okultní krvácení opakovat.

Nádory pravé poloviny tračnicku jsou snáze detekovatelné, protože ztrácejí více krve než tumory distální části střeva. Nové typy testů na OK se snaží o zvýšení senzitivity i specifity vyšetření. Patří k nim nová generace testu s guajakovou pryskyřicí (Hemoccult SENSA) a kvantitativní vyšetření na OK. Poslední novinkou je test založený na imunochemické reakci hemoglobinu obsaženého ve vzorku stolice. Jeho senzitivita pro KRK je 70% a pro adenomy větší než 1 cm 44 – 66% . Většina testů okultního krvácení ve stolici umožňuje zachytit dvě třetiny nemocných s karcinomem ve stadiu Dukes A a B oproti jedné třetině v netestované populaci [19].

Významným přínosem k zavedení depistážního programu testem okultního krvácení v ČR byla práce Fričova. Zahrnula více než 100 tisíc asymptomatických osob ve věku 45 – 60 let a odkryla průměrně 3,8 karcinomu a 8,4 adenomu na 1 000 vyšetřených osob [1].

Depistáž provádí praktický lékař v rámci své preventivní činnosti. Pacienta řádně poučí, vydá test a po vrácení testu odečte výsledek. Pacienta informuje o výsledku a v případě pozitivity testu ho zařadí do následného diagnostického programu, který je plně v kompetenci gastroenterologa [4].

V případě pozitivity OK se provádí kolonoskopie. Při nemožnosti totální kolonoskopie (z důvodu přidružených onemocnění-kardiaci, nebo je obtížná příprava pacienta či vlastní vyšetření, provést dvoukontrastní irrigografii jako alternativní metodu (viz dále).

DNA diagnostika

Novinkou ve screeningu KRK je metoda detekce alterované DNA, uvolněné z nádorových buněk do stolice. Citlivost této techniky je více než 90% pro KRK a 82% pro adenomy o velikosti 1 cm a větší. Metoda je však finančně náročná a v současné době nejsou k dispozici výsledky rozsáhlejší prospektivní studie [19].

Kalprotektin

Kalprotektin je rozpustný cytoplasmatický protein obsažený v neutrofilních leukocytech. Je přítomen ve stolici osob s kolorektálním karcinomem nebo adenomem, u nemocných s idiopatickými střevními záněty a při některých infekcích a je možno jej detekovat metodou ELISA. Senzitivita tohoto vyšetření pro KRK je 74% a pro adenomy 43%, specifická se pohybuje mezi 60 – 70 %. Test sice není v klinické praxi zatím dostupný, je však možné využít jej ke screeningu osob ve vysokém riziku KRK. Pro široké použití v populaci s průměrným rizikem KRK je jeho dosavadní specifická nízká [19].

Aplikace screeningových metod se liší podle stupně rizika KRK, kterému jsou příslušné osoby vystaveny. V běžné populaci by měl být screening KRK zahájen ve věku 50 let. U osob s rodinnou anamnézou KRK je doporučeno tuto hranici posunout na 40 let, kdy je riziko podobné jako v ostatní populaci ve věku o 10 let vyšším. Pro nemocné s podezřením na hereditární formu KRK jsou doporučena samostatná pravidla (tab. 3) [1].

Tab.3 Screening kolorektálního karcinomu [1].

vyšetřovaná skupina	věk zahájení	metoda+interval vyšetření
běžná populace	50 let	- test na OK (1x ročně)
		- flex. sigmoidoskopie (á 5 let)
		- test na OK (1x ročně) + flex. sigmoidoskopie (á 5let)
		- irrigografie ve dvojitým kontrastu + flex. sigmoidoskopie (á 5 let)
		- koloskopie (á 10 let)
Rodinná anamnéza KRK(adenomu) před 60. rokem u příbuzného 1.st. nebo více příbuzných 1.st.s KRK(adenomem)	o 10 let dříve než nejmladší postižený	- koloskopie (á 3-5 let)
familiární polypóza (Gardnerův syndrom) v rodinné anamnéze	10 -12 let	-koloskopie 1x ročně (při negat. nálezu od 40 let (á 3-5 let))
HNPCC (Lynchův syndrom) v rodinné anamnéze	25 let nebo o 5 let dříve než nejmladší postižený	- koloskopie á 2 roky (od 40 let 1x ročně)

2.7. Diagnostika

- **Vyšetření per rectum** – je základním vyšetřením při podezření na kolorektální karcinom u symptomatického jedince.
- **Kolonoskopie** - je považována za vyšetření první volby s možností odběru bioptických vzorků, další výhodou je možnost okamžitého odstranění polypů metodou endoskopické polypektomie a následné histopatologické vyšetření. Odstranění adenomových polypů touto metodou prokazatelně snižuje incidenci KRK. Senzitivita koloskopie v diagnostice KRK je více než 95%.
- **Dvojkontrastní irrigografie** - je rentgenové vyšetření tlustého střeva, provádí se především tehdy, kdy není možné provést kolonoskopii, při stenotických procesech a obtížných anatomických poměrech. Vyšetření spočívá v podání baryové suspenze a insuflaci vzduchu. Nevýhodou této metody je především nemožnost odběru bioptických vzorků a odstranění polypů. Je nezbytné toto vyšetření doplnit o rektoskopii, neboť irrigografie nemusí zobrazit i pokročilý nádor v rektu.
- **Sonografie** - má význam především k předoperační detekci jaterních metastáz. Je vhodná pro zjištění retroperitoneálních uzlin.
- **Endoskopická ultrasonografie** - provádí se většinou u karcinomu rekta ke stanovení hloubky penetrace do stěny střevní a okolních struktur včetně posouzení regionálních uzlin, ke stanovení stagingu a plánování operační taktiky.
- **Průkaz tumorových markerů** - CEA, (CA 19-9). Zvýšení hladin CEA se vyskytuje nejen u KRK, ale i u jiných malignit, benigních onemocnění jater i u kuřáků. Z těchto důvodů není stanovení hladiny CEA pro vyhledávání nemocných s KRK vhodné. Metoda je vhodná především pro kontrolní vyšetření osob po operaci karcinomu tračnicku, kdy podle dynamiky opakovaných měření lze usuzovat na stabilitu nebo recidivu procesu.
- **CT břicha** - význam počítačové tomografie tkví především v detekci metastatického procesu, a to jak per continuitatem, tak vzdálených metastatických ložisek především v játrech a retroperitoneálních uzlinách.

- **CT malé pánve** – provádíme předoperačně u karcinomu rekta především k detekci šíření nádoru per continuitatem. Má význam při plánování operačního výkonu, zvláště v souvislosti s uvažovaným ozařováním před operací. V pooperačním období je vhodná k detekci metastáz do křížové kosti [3].

2.8. Chemoprevence

Kyselina listová – je důležitý mikronutrient, obsažený především v ovoci a zelenině. V letech 1980 až 1994 probíhala velká studie u 88 756 žen, které dostávaly 15 let multivitamin s obsahem folátu, relativní riziko karcinomu tlustého střeva u těchto žen kleslo na 0,25, riziko karcinomu rekta se nesnížilo. Zvlášť významný se zdá efekt folátu u těch, kteří mají přímého příbuzného s diagnózou kolorektálního karcinomu. Pokud tito pacienti užívají multivitamin alespoň pět let, je jejich riziko redukováno o 50 procent [20].

Vápník – představuje další složku potravy, která působí preventivně na vznik karcinomu střeva. Předpokládaným mechanismem je vazba vápníku na žlučové a mastné kyseliny ve střevě a přímý antiproliferativní účinek kalcia. 1. Suplementace kalcia snižuje relativní riziko vzniku kolorektálního karcinomu (0,85), pokud je podáváno alespoň jeden rok a v dávce 2 g elementárního kalcia. Zajímavé je, že redukuje incidenci distálního karcinomu tlustého střeva nikoliv proximálního [20].

Selen - je nezbytný stopový prvek, vyskytující se v půdě, který lidský organismus získává při konzumaci chleba, cereálií, ryb, drůbeže a masa. Jeho distribuce je geograficky variabilní. Přísun selenu potravou v Evropě v posledních 25 letech stále klesá. Vyskytuje se v řadě organických a anorganických sloučenin s různou biologickou dostupností. V chemoprevenci je nejčastěji užíván selenometionin. Selen je významným kofaktorem některých enzymů, které mají klíčové postavení v oxidativně-reduktivních mechanismech, především thiredoxin reduktázy, která zajišťuje redukci nukleotidů pro DNA syntézu, regulaci transkripčních faktorů, životaschopnost buněk a jejich dělení. U zvířecích modelů inhibuje selen tvorbu

střevních adenokarcinomů, proběhla i řada menších studií se suplementací selenu v chemoprevenci karcinomu tlustého střeva [20].

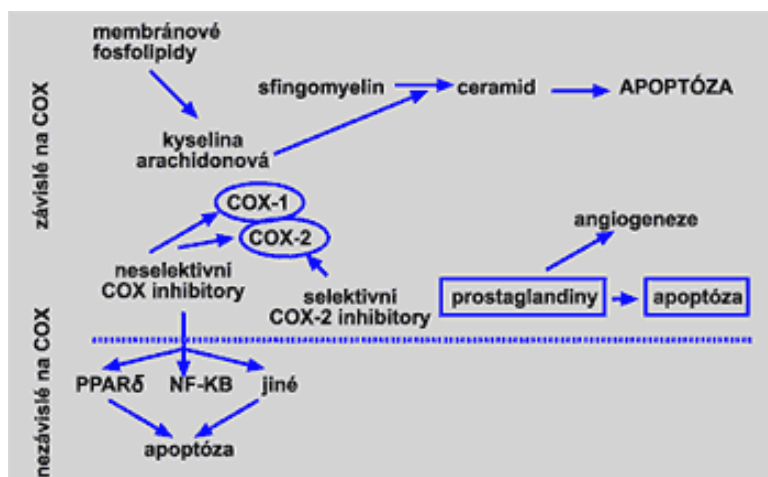
Na rozdíl od výše uvedených látek nebyl v prospektivních studiích potvrzen preventivní účinek dalších vitaminů (β - karoten, vitamin A,C,D,E) na vznik KRK nebo adenomů střeva [1].

Inhibitory cyklooxygenázy - epidemiologické studie populace užívající aspirin nebo nesteroidní antirevmatika (NSA) ukázaly 30% až 50% redukcí výskytu kolorektálního karcinomu. Hlavním mechanismem prevence nádorů je proapoptotický efekt NSA [20]. Inhibicí cyklooxygenázy (COX) blokují NSA syntézu prostaglandinů E₂ (PGE₂), které jsou významnými mediátory řady fyziologických i patofyziologických procesů. COX se vyskytuje ve dvou izoformách. Cyklooxygenáza 1 (COX-1) je konstitutivní izoforma, zodpovědná za produkci ochranných prostaglandinů (PGI₂, PGE₂) ovlivňující významné fyziologické a homeostatické funkce (funkce žaludeční sliznice, trombocytů, ledvin aj.) a její inhibice je spojena s nežádoucími účinky. Cyklooxygenáza 2 (COX-2) je indukovatelná forma produkovaná ve tkáni postižené zánětem nebo nádorem, včetně raných stadií adenomových polypů. Její inhibice NSA umožňuje terapeuticky ovlivnit nejen bolest a zánět, ale i vznik nádorů a jejich růst [24].

Imunohistochemické metody umožňují detekovat zvýšenou expresi COX-2 v různých typech nádorů. Exprese COX-2 je vyšší v nádorové tkáni než v nenádorové, v metastázách než v primárním nádoru a ve více diferencovaných tumorech než v méně diferencovaných. COX-2 nacházíme i v nenádorových buňkách v těsném sousedství tumoru, v nádorových cévách i v původních cévách orgánu napadeného nádorem v jeho těsném sousedství. V normálních cévách se COX-2 neobjevuje. Exprese COX-2 v nádoru je přímo úměrná jeho invazivitě a nepřímo úměrná době přežití nemocného. Předpokládá se, že exprese COX-2 souvisí se zvýšením hladiny prostaglandinů v nádorové tkáni [20].

Nesteroidní antirevmatika stimulují apoptózu epiteliálních buněk zvýšenou produkcí ceramidu, který vzniká přeměnou sfingomyelinu působením kyseliny arachidonové, jejíž přeměna je blokována COX zastavena [1].

Obr.4 Mechanismy působení nesteroidních antirevmatik (NSA). NSA působí cestou závislou na COX a cestou nezávislou na COX. V obou případech je hlavním důsledkem stimulace apoptózy v nádorových buňkách [19].



Vzhledem k minimálnímu riziku nežádoucích účinků je v současnosti upřena pozornost na specifické inhibitory COX-2, tzv. koxiby (například celekoxib, rofekoxib). Užívání celekoxibu i rofekoxibu vede ke snížení počtu a velikosti adenomových polypů u familiární polypózy [19]. Užití celekoxibu v dávce 400 mg denně p. o. u pacientů s familiální adenomatózní polypózou (FAP) snižuje incidenci střevních polypů o 28 procent, užívání COX-2 inhibitorů je tedy doporučeno americkým úřadem FDA spolu s endoskopickými kontrolami a chirurgickým řešením jako účinné preventivní opatření. Studie dokazují i významnou redukci (asi o 50 %) vývoje sporadického karcinomu tlustého střeva v kombinaci nebo monoterapii, stejně jako redukci výskytu dalších tumorů (karcinom prsu, plic, žlučníku aj.). Předmětem dalších studií je nyní zhodnocení nákladů na chemoprevenci COX-2 inhibitory a jejich nežádoucích účinků. V rámci dietních opatření je možné doporučit přírodní látky interferující se syntézou PGE₂, působící tedy jako COX-2 inhibitory, například kurkumin (žlutý pigment), resveratrol (ve slupkách hroznů) a omega3-mastné kyseliny (rybí tuk) [20].

Statiny - jako inhibitory 3-hydroxy-2metyl-glutaryl-koenzym A reduktázy efektivně snižují hladinu cholesterolu zásahem do jeho metabolismu. Mají ale také protizánětlivý účinek, působí antiangiogenně a proapoptoticky. Snižují expresi ras onkogenu a produkci endotelové syntázy oxidu dusnatého (eNOS) a redukují syntézu ubichinonů. Přímý protinádorový účinek mají především hydrofobní statiny (lovastatin, simvastatin, fluvastatin atp.). Na konferenci ASCO v americkém New Orleans byla prezentována řada studií, které popisovaly redukci kolorektálního karcinomu o 50%. Plošné užití statinů s chemopreventivním záměrem bude patrně obsahem dalších klinických studií [20].

Hormony - jedním z možných vysvětlení mírného snížení výskytu KRK u žen v posledních letech může být užívání estrogenových přípravků v rámci hormonální terapie. Dlouhodobé podávání estrogenů vedlo ve většině studií k poklesu relativního rizika karcinomu střeva na 55 – 80%. podobný účinek má hormonální léčba na výskyt velkých adenomů střeva [1].

3. SPECIÁLNÍ ČÁST – LÉČBA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

3.1. Chirurgická léčba

Základem léčby KRK je operace. Rozsah odstraňování tkáně závisí na lokalizaci a rozsahu postižení. Cílem radikální chirurgické léčby je dosažení R0 (kompletní odstranění nádoru).

Předléčebná klinická klasifikace je určující pro volbu správného léčebného postupu. Ten má být v případě KRK určen chirurgem, onkologem, event. gastroenterologem.

Přesně lze klasifikaci stanovit až po operaci. Na základě nálezů získaných před léčbou, chirurgického a histopatologického nálezu se stanoví patologická klasifikace označovaná pTNM. Histologické vyšetření z regionální lymfadenektomie má standardně zahrnovat vyšetření 12 a více lymfatických uzlin [2].

Standardní předoperační vyšetření:

- totální kolonoskopie s biopsií (pokud není možno proniknout endoskopem nad nádor, je vhodná irrigografie)
- sonografie jater
- CT jater - při nálezu jaterních metastáz sonograficky či při nejasném sonografickém nálezu
- CT malé pánve
- RTG plic
- CT plic - při nálezu metastáz RTG vyšetřením
- bronchoskopie při suspekci na metastázy, k vyloučení duplicity
- urologické vyšetření při nálezu hematurie či při urologické symptomatologii svědčící pro progresi onemocnění
- gynekologické vyšetření u všech žen

- stanovení onkomarkerů CEA, CA 19-9
- u karcinomu rekta doporučena transrektální sonografie a anorektální manometrie [3].

Karcinom tračnicku

Při karcinomech tračnicku Tis, T1 a G1,2 je dostatečně radikálním výkonem **endoskopická polypektomie**. Podmínkou je odstranění celé léze včetně spodiny a histologické potvrzení kompletnosti odstranění. Pokud je po lokálním ošetření pochybnost o radikalitě výkonu, je indikována segmentární resekce příslušného úseku tračnicku.

Segmentární resekce s odstraněním úseku střeva s nádorem včetně mezokola v rozsahu příslušné spádové lymfatické oblasti je základním operačním výkonem při T2 a T3 nádorech tračnicku.

U nemocných s vícečetným postižením tračnicku karcinomem je indikována **subtotální kolektomie**, tzn. odstranění celého tlustého střeva, ale ponechání konečnicku. Po odstranění postiženého úseku tračnicku je kontinuita střeva obnovena anastomózou. Po střevních resekcích zůstává zachována přirozená defekace. To platí i pro subtotální kolektomii, kdy je na pahýl rekta některým typem anastomózy napojeno tenké střevo.

Při T4 karcinomech tračnicku rozhoduje o možnostech jeho odstranění rozsah fixace nebo prorůstání do okolních orgánů a operačně technická možnost **multiviscerální resekcí** nádor radikálně odstranit.

Karcinom rekta

U karcinomu konečnicku závisí volba operačního výkonu nejen na velikosti resp. pokročilosti nádoru, na postižení regionálních lymfatických uzlin, ale i na jeho lokalizaci – vzdálenosti distálního okraje nádoru od anokutáního přechodu.

Cílem chirurgické léčby je vyvážený kompromis mezi dodržením nezbytných kritérií onkologické radikality a snahou provést resekční výkon zachovávající kontinenci.

Lokální výkony v rektu jsou považovány za kurativní pouze v případech uT1 (nádor omezený na stěnu konečníku), uN0, G1, G2 a je-li histologickým vyšetřením bezpečně potvrzena nepřítomnost karcinomu v okrajích excize.

Při T2 a T3 nádorech konečníku závisí volba operačního výkonu především na lokalizaci. U nádoru *horní třetiny* rekta je základním výkonem resekce rekta s nádorem se spádovou lymfadenektomií zahrnující částečnou excizi mezorekta.

Při nádorech v *distálních dvou třetinách* rekta je situace složitější. Při nádorech střední třetiny konečníku se provádí **přední nízká resekce rekta**, při lokálně nepříznivých podmínkách (přístupnost malé pánve, pohlaví, konstituce operovaného, objem nádoru) **exstirpace rekta** (abdominoperineální amputace). Při nádorech dolní třetiny rekta je základním výkonem **amputace rekta** a jen za velmi příznivých podmínek lze provést velmi nízkou tzv. **intersfinkterickou resekci rekta**. Součástí operace nádorů distálních dvou třetin rekta je totální excize mezorekta – TEM a regionální lymfadenektomie s podvazem dolní mezenterické arterie.

U T4 nádorů konečníku je situace obdobná jako u nádoru tračnicku. Resekabilita závisí na rozsahu fixace a prorůstání do okolních orgánů. Multiviscerální resekce en bloc je indikována jen za předpokladu, že operací lze dosáhnout radikálního R0 výkonu.

V případech, kdy není možno KRK radikálně chirurgicky odstranit, jsou indikovány **výkony paliativní** (R1, R2). Jejich cílem je především zlepšit kvalitu a u některých i prodloužit život limitovaný pokročilým nádorem. Pokud rozsáhlé postižení tkání a orgánů spolu s masivní nádorovou lymfadenopatií zcela znemožní nádor odstranit, je cílem operace především zachování nebo obnova střevní průchodnosti.

V případech, při kterých lze nádor na střevě odstranit, ale po operaci zůstávají chirurgicky neovlivnitelné metastázy, se provádí **paliativní resekce**. Hlavním důvodem takového řešení je vyloučení obtíží z progredujícího nádoru (tenezmů, bolestí, krvácení, odchodu hlenu). Odstranění primárního nádoru zlepší podmínky pro adjuvantní léčbu při vzdáleném metastatickém postižení [2].

3.2. Radioterapie

Radioterapie se používá standardně pouze při léčbě nádorů rekta. U nádorů tlustého střeva má omezený význam, především pro nežádoucí vliv na okolní tkáně a útroby, které nejsou dostatečně radiorezistentní. Podle soudobých poznatků má být radioterapie prvním léčebným krokem při karcinomu rekta.

V roce 1936 Henri Chaoul prezentuje na radiologickém kongresu zkušenosti s kontaktní radioterapií u karcinomu rekta a v roce 1943 vychází práce Chaoula a Schattera popisující výsledky radioterapie u 206 nemocných s převážně inoperabilními karcinomy rekta, ve které je uváděna kurabilita 42%. První randomizovaná studie zabývající se významem radioterapie v léčbě karcinomu rekta se objevuje v roce 1959. V dnešní době je zevní radioterapie využívána v následujících indikacích :

- Předoperační nebo pooperační léčba s cílem snížit riziko lokoregionálních recidiv.
- Předoperační radioterapie (event. radiochemoterapie) s cílem downstagingu a umožnění operability.
- Definitivní léčba u inoperabilních nádorů
- Léčba lokoregionálních recidiv po předchozí chirurgické léčbě (+/- radioterapii)
- Paliativní léčba vzdálených metastáz v kostech, plicích, játrech a CNS [5].

Základním cílem radikální léčby zářením je aplikace tumorózní letální dávky do nádorového ložiska v určitém čase a současně maximální ochrana okolních zdravých tkání a orgánů. Tumorózní letální dávky se pohybují od 40-70 gray [Gy] aplikovaných v průběhu 4-6 týdnů, při frakcionaci 5krát týdně, s ložiskovou týdenní dávkou cca 10 Gy. Paliativní radioterapie používá 2/3 až 3/4 tumorózní letální dávky [5].

Podle umístění zdroje ve vztahu k tělu pacienta:

- Zevním ozařování – teleterapii
- Ozařování intrakavitárním, intersticiálním – brachyterapie

Teleterapie - způsob léčby, při němž je zdroj záření vzdálen více jak 5 cm od povrchu těla pacienta. Používá se především u nádorových ložisek uložených v hloubce těla.

Zdroje záření – kobaltový ozařovač, lineární urychlovač

Brachyterapie - je metoda léčby ionizujícím zářením, kdy radioaktivní zdroj je zaveden přímo do nádoru nebo do jeho těsné blízkosti. Tímto způsobem lze dosáhnout vysoké dávky v ozařovaném ložisku – nádoru a v jeho bezprostředním okolí a prudkého poklesu dávky záření mimo vlastní oblast ložiska, a tak zdravá tkáň kolem ložiska je radiací zatěžována minimálně.

Radioizotopové aplikátory lze zavést:

- Přímo do nádorového ložiska ve formě jehel – intersticiální aplikace
- Povrchově jako tzv. muláže , kdy se izotop přikládá na nádorové ložisko a jeho nejbližší okolí
- Intrakavitárně – se zaváděním aplikátorů do tělesných dutin, nejčastěji u gynekologických nádorů, ale i jiných lokalit (rektum, jícn, nosní dutiny, bronchy) [5].

Předoperační ozáření má umožnit provedení vlastní operace. Vede ke zmenšení nádoru, k jeho uvolnění, k převedení inoperabilního stavu do operability. Předpokládá se, že ozáření snižuje aktivitu nádorových buněk, a tím i jejich schopnost rozsevu během operace a metastázování. Je vhodná hlavně pro tumory s vysokým rizikem lokoregionálních recidiv. Jde o tumory prorůstající celou stěnou rekta a zasahující do perirektálního tuku, včetně invaze do lymfatických uzlin [5]. Ozařuje se frakcionovaně po dobu 5 týdnů v celkové dávce 45 Gy. Operace následuje po 4-6 týdnech od ukončení radioterapie. Dlouhodobá radioterapie umožnila zvýšení operability nádoru konečníku na specializovaných pracovištích až na 80% a vedla ke zvýšení kontinenci zachovávajících resekčních výkonů [2].

Pooperační ozáření se provádí s cílem odstranění zřejmých nebo potenciálních zbytků nádoru po chirurgickém zákroku. Při předpokládaném nebo možném

přetrvávání nádoru po operaci, klinicky však nezjistitelném, jedná se o adjuvantní ozařování.

Kombinace předoperační a pooperační radioterapie, program „sandwich“ adjuvantní radioterapie byl zaveden s myšlenkou spojit efekt rychlého předoperačního ozáření s předpokládaným účinkem pooperační radioterapie. Ukázalo se však, že sandwich technika nevede k snížení počtu lokoregionálních recidiv a zlepšení výsledků přežívání nemocných. Srovnávací studie sandwich techniky s předoperační radioterapií vyzněly ve prospěch předoperační radioterapie [5].

Absolutní kontraindikace jsou - celkově špatný stav nemocného, kachexie, těžší poškození hemopoetického a lymforetikulárního systému, sekundární infekce, toxemie, sepse, kardiovaskulární insuficience apod.

Postradiační reakce – rozsah a velikost reakce závisí na velikosti ozařovaného objemu, na dávce záření a frakcionaci, na druhu záření. Dále ji ovlivňuje individuální vnímavost organismu k záření, věk a celkový stav pacienta, kombinace s chemoterapií a celá řada dalších okolností. Nejčastěji se setkáváme s **reakcí kožní** (dermatitida), která se projevuje v různé intenzitě – od zčervenání, suché deskvamace až k mokvání a popřípadě i ulceraci, je doprovázena epilací a hyperpigmentací v rozsahu ozářeného objemu.

Radioterapie pánevní oblasti je prakticky vždy provázena **reakcí sliznic** rekta, močového měchýře a pohlavních orgánů. Ozářené sliznice reagují podobně jako kůže, nejprve zarudnutím a edémem. Při vyšších dávkách se vytváří na sliznicích fibrinový nálet. Při správné ozařovací technice jsou slizniční reakce jen přechodné a nemělo by docházet k trvalejším a trýznivějším poškozením jako jsou vředy a píštěle [5].

3.3. Chemoterapie

3.3.1. Úvod

V medikamentózní léčbě KRK došlo během posledních let k významným úspěchům. V roce 1957 byl uveden 5-fluorouracil (5-FU), který se v kombinaci s leukovorinem (LV) stal na dlouhou dobu hlavním cytostatikem v první linii pro pokročilý KRK. V polovině 90.let se objevila nová cytostatika, která prokazovala pokrok v léčbě KRK. V 1996 byl zaveden irinotekan, v roce 1998 kapecitabin a v roce 2002 oxaliplatina [25]. Ještě v roce 1986 bylo tedy k dispozici pouze jedno relativně účinné cytostatikum. V dnešní době již existuje kvalitnější chemoterapie s vyšší léčebnou odpovědí a delším přežitím, medián přežití se více než zdvojnásobil [8].

Dnes je k dispozici kromě klasického 5-fluorouracilu (5-FU) ještě irinotekan, oxaliplatina a kapecitabin. Vedle těchto cytostatik nastupují v současnosti látky nové generace jako monoklonální protilátky bevacizumab a cetuximab, které jsou již schváleny FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu pokročilých forem KRK.

Všechna uvedená protinádorová léčiva se mohou kombinovat v různých dávkách, počtech či režimech.

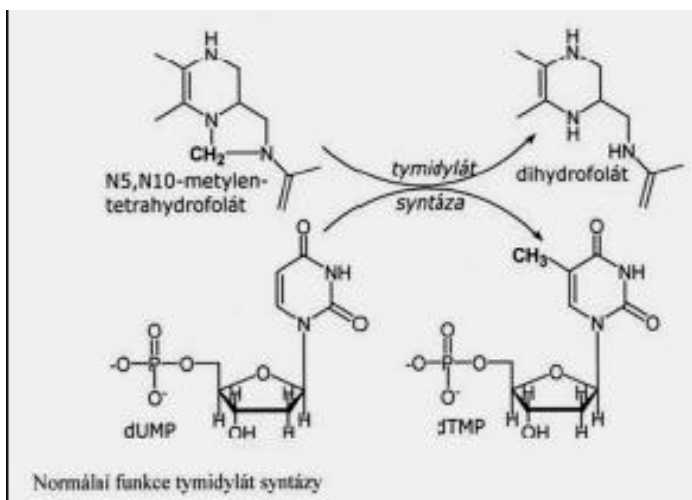
3.3.2. Inhibitory thymidylátsyntázy

- Thymidylátsyntáza (TS)

představuje enzym při syntéze DNA, přesněji se jedná o klíčový enzym v biosyntéze pyrimidinových nukleotidů, katalyzující konverzi deoxyuridin-monofosfátu (dUMP) na deoxythymidin-monofosfát (dTTP), tzn. zavedení metylenové skupiny do molekuly dUMP (viz obrázek).

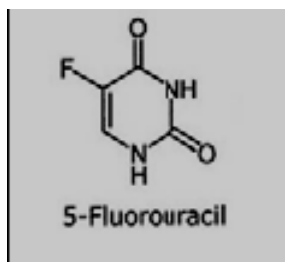
Důsledkem inhibice TS je nedostatek dTTP nutného pro biosyntézu DNA a nadměrnou akumulaci dUMP [7].

Obr.5 Normální funkce thymidylátsyntázy [7]



- Analoga pyrimidinových bází

5-Fluorouracil



(5-FU, 5-FU LEDERLE, inj., FLUOURACIL ICN, inj., 5-FLOUROURACIL „EBEWE“, inj., FLUOURACIL-TEVA, inj., LA-FU 500, inj)

5-FU byl vyvinut Heidelbergerem v roce 1957 a krátce na to se stal základním cytostatikem v léčbě kolorektálního karcinomu.

V počátcích byl podáván perorálně, ale vysoká variabilita v sérových koncentracích (způsobená různou přítomností degradačního enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy – DPD) vedla k vývoji injekční formy pro

intravenózní podání. Dlouhou dobu byl považován za nejúčinnější cytostatikum v léčbě KRK [5].

5-FU je proléčivo. Intracelulárně se konvertuje na 5-fluoro-2'-deoxyuridinmonofosfát (5-FdUMP), který se v přítomnosti tetrahydrofolátu pevně váže na enzym thymidylátsyntázu, čímž ovlivňuje syntézu de novo a reparace DNA. Část fluorovaných metabolitů se dále mění na 5-fluorouridintrifosfát (5-FUTP) a 5-flourodeoxyuridintrifosfát (5-FdUTP), které se přímo inkorporují do DNA a tak poškozují její funkci. Začlenění FdUTP do DNA může vyústit v tvorbu DNA zlomů při chybné excizní reparaci uracil-N-glykosylázou s následným spuštěním apoptotické kaskády [7]. Podmínkou jeho účinku je tedy jeho konverze na mononukleotid. Rezistentní jsou ty buňky, které nejsou schopny provést tuto konverzi nebo mají změněnou aktivitu thymidylátsyntázy [13].

5-FU se řadí do skupiny cytostatik závislých na fázi buněčného cyklu, působí převážně ve fázi S. Účinnost i toxicita 5-FU jsou závislé na režimu podání. Poločas 5-FU v plazmě se pohybuje kolem 10-20 min, proto při bolusovém podání je vestavěn jen do malé části proliferujících buněk, které jsou právě ve fázi S. Metaanalýza šesti randomizovaných studií prokázala, že protahovaná (kontinuální) infuze je spojena s výrazně vyšším procentem klinických odpovědí (22% oproti 14%, $p=0,0002$) s malým, ale statisticky signifikantním vlivem na přežití [5]. Metabolizuje se v játrech na dihydro-5-fluorouracil, kolem 20% se vyloučí do moči. Jeho biotransformace v játrech umožňuje podání vysokých dávek cestou a. hepatica, čehož se používá v léčbě jaterních metastáz. Účinnost 5-FU v monoterapii přináší relativně nízké procento remisí – asi 10-15%, proto se zkoušely kombinace s jinými cytostatiky. Možnost zvýšení účinku přinesla kyselina listová (folinic acid – FA) podávaná ve formě leukovorinu (LV, kyselina folinová). Kyselina tetrahydrolistová, která je v nadbytku, vytváří s fluorouridinem a thymidylátsyntázou komplex, který blokuje další tvorbu thymidinu [8]. V klinické praxi se používá několik režimů kombinace leukovorinu s 5-FU. Nejvíce používané režimy jsou podle kliniky Mayo (Mayo režim), podle kliniky Roswell Park, dále AIO režim, režim de Gramontův viz tabulka.

Tab.4 Různé režimy kombinací 5-FU s leukovorinem [8].

režim	dávkovací schéma
Mayo Clinic (bolus)	leukovorin 20mg/m ² +5-FU 425 mg/m ² po 5dní každé 4 týdny
Roswell Park	leukovorin 500mg/m ² +5-FU 600 mg/m ² 1x týdně,6 týdnů každých 8 týdnů
De Gramont (infuze)	leukovorin 200 mg/m ² + 5-FU 400 mg/m ² den 1, 5-FU 600 mg/m ² infuze 22 hod.den 1 a 2
AIO (infuze)	Leukovorin 500 mg/m ² + 5-FU 2600 mg/m ² infuze 24 hod. 1x týdně, 6x, interval 7 týdnů

V poslední době přibývá kombinací FU s leukovorinem a novými cytostatiky účinnými v léčbě kolorektálního karcinomu, jako jsou irinotekan a oxaliplatina. Tato skutečnost byla v minulosti prokázána několika studiemi [25] (viz dále).

Je třeba také zmínit, že asi 3% populace jsou stížena částečným nebo úplným deficitem enzymu dihydropyrimidindehydrogenázy DPD, jedná se o katabolizující enzym, jehož deficit může vyvolat hromadění 5-FU v organismu a vést k toxickým stavům ohrožujícím život. Ke stanovení aktivity DPD se používá standardně radioaktivního značení, toto vyšetření není u nás však běžně dostupné [7]. Naopak vysoká hladina nádorové DPD umožní katalyzovat přeměnu 5-FU na neaktivní produkty dříve, než mohou být vytvořeny cytotoxické nukleotidy a neprojeví se tak protinádorový efekt. U pacientů s kolorektálním nádorem reagujících na léčbu 5-fluorouracilem byla nalezena nižší exprese DPD ve srovnání s pacienty, kteří na léčbu neodpovídali.

Potlačení účinku DPD je spojeno s prodloužením přítomnosti 5-FU v plazmě. Látky, které slouží jako inhibitory DPD aktivity, zvyšují účinek 5-FU v případě, je-li hladina DPD příliš vysoká. K reverzibilním inhibitorům DPD patří uracil, jež je součástí UTF [10].

UTF (uracil + tegafur 1:4)

Tegafur (syn. ftorafur) je furanylový analog a prekurzor fluorouracilu. Dobře se resorbuje z trávicího ústrojí a jeho plazmatický poločas dosahuje několika hodin.

V organismu je z molekuly ftorafuru postupně uvolňován vlastní účinný 5-fluoruracil. Jedná se tedy o depotní formu a při vhodném rozložení dávky může imitovat kontinuální podání 5-FU. Tegafur má vyšší lipofilitu než 5-FU, ta umožňuje snadnější průnik látky do mozkomíšního moku, je s tím však spojen vyšší výskyt neurotoxicity.

Uracil působí jako reverzibilní inhibitor dihydropyrimidindehydrogenázy a tím významně zpomaluje degradaci tegafuru.

Dvě studie srovnávající bolusové podání FU/FA proti UTF prokazují menší toxicitu a shodný účinek v procentu remisí i délce přežití [8]. Kombinace UTF s leukovorinem zvyšuje protinádorový účinek. Používá se u metastazujícího KRK.

Kapecitabin

(Xeloda, HoffmannLaRoche)

je proléčivo, fluoropyrimidový karbamát. Po perorálním podání je absorbován střevní sliznicí, následně podstupuje přeměnu v aktivní metabolit enzymy karboxylesterázou, na 5'-deoxy-5-fluorocytidin(5'dFCR), cytidindeaminázou, v játrech, na 5'-deoxy-5-fluorouridin(5'dFUR)a ten je v nádorových buňkách přeměněn thymidinfosforylázou (TP) na 5-FU.

Studie publikovaná Miwou naznačuje, že kapecitabin by mohl být přednostně aktivován v nádorové tkáni, neboť aktivita TP je signifikantně vyšší v nádorové než fyziologické tkáni u řady japonských pacientů s různými solidními nádory. Také Schüller našel 3,66 x vyšší aktivitu TP v osmi vzorcích primárního kolorektálního karcinomu než v normální sliznici. Existují však studie, které toto tvrzení nepotvrzují. Studie publikována Novotným z Onkologické kliniky VFN a 1. LF UK nepodporuje tvrzení o významně vyšší expresi thymidinfosforylázy v nádorové tkáni než v normální střevní sliznici u stejného pacienta [11].

Kapecitabin je léčivo s vysokým profilem bezpečnosti, s výrazně nízkým výskytem nauzey, průjmů, neutropenie a alopecie. Hlavním vedlejším nežádoucím účinkem, který lze omezit modifikací režimu či dávky je hyperbilirubinémie [8]. Kapecitabin je rychle a rozsáhle absorbován z trávicího traktu, ale jeho absorpce může být snížena při užívání spolu s jídlem.

Dvě studie srovnávající kapecitabin v monoterapii proti režimu FU/FA v první linii pokročilého KRK ukazuje tab.5.

Tab.5 Randomizovaná studie srovnávající léčbu kapecitabinem a FU/FA v 1.linii pokročilého KRK [8].

studie	počet nem.	léčba	celková odpověď (%)	doba do progresse (měsíce)	celk.doba přežití (měsíce)
Van Cutsem E a kol.,2001	602	kapecitabin	26,6	5,2	13,2
		FU/FA	17,9	4,7	12,1
Hoff PM a kol., 2001	605	kapecitabin	24,8	4,7	13,3
		FU/FA	15,5	4,3	12,5

Kapecitabin se ukázal být ekvivalentní kombinací FU/FA. Výhodou Kapecitabinu oproti FU/FA kromě nižší toxicity je i perorální podání, a tím podstatně lepší komfort pro pacienty.

Nyní se používá jako lék první linie v monoterapii metastazujícího kolorektálního karcinomu.

- Analoga kyseliny listové – antifoláty

Antifoláty byly prvními metabolickými antagonisty uvedenými do klinické praxe již koncem čtyřicátých let minulého století.

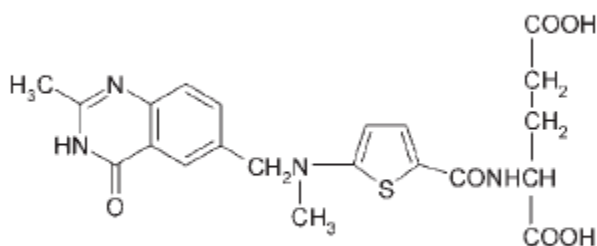
Antifoláty zasahují do metabolismu folátů inhibicí enzymu dihydrofolátreduktázy (DHFR). Zlomem v pohledu na metabolismus působení antifolátů byl objev jejich polyglutamace v 80.letech.

Lidské buňky vyžadují určitou kritickou koncentraci intracelulárních folátů tak, aby byla zachována aktivita folát – dependentních enzymových systémů. Tato koncentrace kolísá od hodnot 50nmol/l v lidských fibroblastech k hodnotě kolem 1µmol/l v lidských lymfocytech a nádorových buňkách. Jsou-li foláty v buňce přítomny v podobě polyglutamátů s delším řetězcem, je pro zachování veškerých kritických pochodů v buňce dostatečná mnohem nižší koncentrace folátů a zároveň se tyto polyglutamáty nestávají substrátem transportních systémů a je tak omezen

jejich únik z mitochondrií do cytoplazmy. Proces polyglutamace je zprostředkován enzymem folypolyglutamátsyntázou (FPGS).

Mateřskou látkou celé skupiny je methotrexat, který se v plazmě nachází jako monoglutamát. V průběhu 80. a 90. let se stala předmětem výzkumu nová generace folátových antagonistů. Jejich společným mechanismem účinku je přímé ovlivnění dalších enzymů zapojených do metabolismu folátů, nejčastěji enzymu thymidylátsyntázy (TS) a glycinamid-ribonukleotid-transformylázy (GARFT) [21].

Raltitrexed



(Tomudex, AstraZeneca)

specifický inhibitor thymidylátsyntázy (TS), je v buňce přeměněn na polyglutamát a je zde tak retinován minimálně 24 hod., což se metabolicky projeví protrahovanou inhibicí TS [21]. Působí tedy inhibičně na stejný enzym jako 5-fluorouracil modulovaný leukovorinem. Na rozdíl od 5-FU se však váže na jiné vazebné místo. Tím je vysvětlována skutečnost, že v řadě případů nedochází ke zkřížené rezistenci na raltitrexed a 5-FU. Pro léčbu kolorektálního karcinomu je schválen v monoterapii formou krátké infuze, doporučená délka je alespoň 15 min., v dávce 3mg/m² 1krát za 21 dnů. Tři ze čtyř randomizovaných studií fáze III ukázaly, že monoterapie raltitrexedem je srovnatelná s chemoterapií 5-FU/FA podle Mayo režimu [5].

Toxicita je hlavně hematologická (leukopenie), gastrointestinální (nauzea, zvracení, průjemy), slizniční a konstituční (astenie). V těchto studiích bylo zaznamenáno 2,3-6% úmrtí v souvislosti s léčbou. Spojujícím článkem se jeví

porucha funkce ledvin. Mírné až střední poškození ledvin (clearance kreatininu 25-65 ml/min) má za následek výrazný pokles (asi 50 %) plazmatické clearance raltitrexedu [22].

Před zahájením léčby a před každou následnou léčbou je třeba vyšetřit krevní obraz (včetně diferenciálního počtu a trombocytů), jaterní transaminázy, sérový bilirubin a sérový kreatinin. Objeví-li se známky toxicity, další plánovaná dávka se vynechá, dokud projevy toxicity nevyjmizí.

Raltitrexed je v současnosti studován v kombinaci s oxaliplatinou, irinotekanem nebo s ozářením. Kombinace raltitrexedu a oxaliplatiny přinesla zajímavé výsledky jak v první, tak v druhé linii léčby KRK. Objektivní remise kombinace raltitrexed + oxaliplatina v dávkách 3 mg/m² a 85-140 mg/m² v 3-4týdenních intervalech byla 41,5-54%. Výhodou oproti klasickým režimům s 5-FU je méně zatěžující způsob podání (krátká infuze 1 krát za 3 týdny) při srovnatelném účinku [22].

3.3.3. Inhibitory topoizomerázy – I

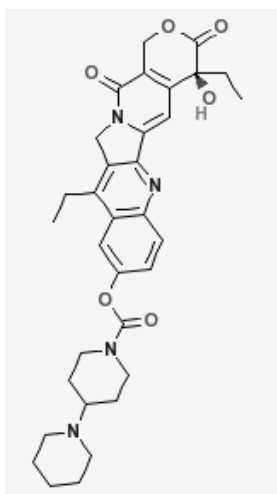
Již v roce 1966 byl demonstrován protinádorový účinek kamptotecinu, alkaloidu nacházejícího se v kůře, dřevě, listech i plodech stromu *Captotrocha acuminata*. Začátkem 70.let minulého století byly zahájeny první klinické studie, které ale musely být přerušeny pro závažné toxické projevy. Objev topoizomerázy I a popsání její role v buněčném cyklu vedly k syntéze dvou semisyntetických derivátů topotekanu a irinotekanu.

- Topoizomeráza I.

je enzym, který ovlivňuje topologii DNA: při replikaci DNA je tento enzym zodpovědný za její hladký průběh tím, že zabraňuje, aby torze probíhající podél podélné osy DNA skončila „překroucením“ dvoušroubovice DNA. Topoizomeráza I se naváže na jeden řetězec rozvinuté DNA („replikační vidlička“), rozpojí nadměrně stočený retězec, a jakmile torse pomine, opět jej spojí. Kritické období nastává ve fázi S. Při blokádě funkce topoizomerázy I nedojde k opětovnému spojení rozštěpených

řetězců a tyto zlomy v DNA mají pro buňku letální účinek. V buňkách KRK byly zjištěny až pětinasobně vyšší koncentrace topoizomerázy I, a proto se právem předpokládalo, že u těchto nádorů budou inhibitory uvedeného enzymu účinné. Důležitým zjištěním je, že inhibitory topoizomerázy I nepodléhají fenoménu mnohotné rezistence [8].

Irinotekan



(Campto)

je polosyntetický derivát kamptotecinu, inhibitor topoizomerázy I, byl syntetizován v roce 1984 v laboratoři Yakult Honsha v Japonsku. V organismu se metabolizuje karboxylázou na aktivní metabolit 7-ethyl-10-hydroxykamptothecin (SN 38), jeho plazmatický poločas je 14 hod. Tato metabolická přeměna nastává přednostně v játrech a v GIT. Biologická účinnost je až stonásobně vyšší než u mateřské látky.

Na základě výsledků studií fáze I byla do další praxe doporučena dávka 350 mg/m². Tento režim se používá na většině evropských pracovišť, zatímco v USA se dává přednost týdennímu podání dávky 125 mg/m² [8].

Studie III. fáze porovnávající účinnost kombinovaného režimu irinotekan + infuzní léčba 5-FU/FA (De Gramontův režim nebo režim AIO) s infuzním režimem 5-FU/FA samotným byla první studií, v níž se podařilo prokázat vyšší účinnost kombinovaného režimu, a to při hodnocení jak léčebné odpovědi (49 % proti 31 %; $p < 0,001$), tak i délky přežití (medián 17,4 proti 14,1; $p = 0,031$) [23].

Na základě klinických studií je v dnešní době indikován v první linii u metastazujícího kolorektálního karcinomu – v kombinaci s 5-FU modulovaným leukovorinem, dále u recidivujících nádorů po předchozí léčbě režimy s fluoropyrimidiny a ověřován je jeho význam i v neoadjuvantní léčbě v kombinaci s 5-FU a ozářením [5].

V roce 2001 Sargent a kol. publikovali svá pozorování týkající se irinotekanu, kde léčba byla spojena se syndromem nauzey, zvracení, průjmů, dehydratace a smrti [8]. Toto sdělení vedlo k přehodnocení toxicity u režimů s irinotekanem. Ukázalo se, že kombinace nežádoucích účinků irinotekanu (časná a pozdní diarea) a 5-FU v bolusovém podání může být značná. Evropský způsob podání 5-FU v infuzi je méně toxický, oproti preferujícímu bolusovému podání 5-FU v USA. Z nežádoucích účinků irinotekanu tedy vedle průjmů se dále objevují nevolnosti, alopecie, může se do 24 hod. objevit cholinergní syndrom s profuzním průjmem, pocením a křečemi. Lze mu předcházet aplikacemi atropinu. První průjmová stolice musí být ošetřena vhodným antidiaroidem – jako např. Immodium. Irinotekan se aplikuje samostatně či v kombinaci s fluorouracilem (např. režim FOLFIRI = FU/FA de Gramont+ irinotekan) nebo oxaliplatinou a nově se zkouší kombinace s monoklonální protilátkou cetuximabem.

3.3.4. Deriváty platiny

- Alkylační látky

Deriváty platiny řadíme mezi cytostatika s alkylačním mechanismem účinků, poškozují funkci i strukturu nukleových kyselin.

Alkylační látky (syn. alkylaminy) patří k nejdéle používaným cytostatikům. Jsou to látky s různou chemickou strukturou, které však mají shodné účinky. V jejich molekule jsou skupiny, které se stávají metabolickou změnou vysoce reaktivními. Tyto skupiny pak reagují s nukleofilními částmi molekul (poskytují elektrony k chemické vazbě) a vytvářejí s nimi kovalentní vazby. Vážou se např. na N-7

guaninové složky v molekule DNA, čímž ruší jejich normální funkci (v podstatě jde o denaturaci DNA). Nejdéle známou látkou je dusíkatý yperit (beta- chlorethylamin). Toxicita alkylačních látek je dosti velká, kromě akutních toxických příznaků vedou často k trvalé sterilitě u mužů, a patří mezi látky s teratogenními a kancerogenními účinky (mohou vést ke vzniku sekundárních nádorů).

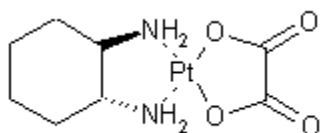
- Deriváty platiny

Platinové koordinační komplexy mají silné protinádorové působení díky svému účinku vedoucímu ke propojení (angl. „cross linking“) bází v DNA. Pro biologický účinek jsou nutné dvě cis-orientované funkční skupiny, které reagují s guaniny a adeniny v DNA řetězcích. Bylo prokázáno, že za cytotoxický terapeutický efekt je zodpovědná interakce platinových komplexů s bázemi v řetězci DNA (nitrořetězové interakce) [13].

Deriváty platiny se musí být podávány nitrožilně popř. lokálně do měchýře.

Komplexy s platinou jsou velmi často užívanými látkami při terapii solidních nádorů, vyznačují se i silným emetickým účinkem. Patří sem cisplatina, karboplatina (deriváty I. a II. generace) a oxaliplatina(derivát III.generace). K léčbě KRK se využívá oxaliplatiny.

Oxaliplatina



(Eloxatin, inj.sic, Oxaliplatin Lachema)

Oxaliplatina je derivát třetí generace, který se liší od dřívějších účinných látek – cisplatiny a karboplatiny – tím, že nemá volné aminoskupiny vázané na platinu, ale

cyklickou rigidní strukturu. Atom platiny je vázán v komplexu s 1,2-diaminocyklohexanem (DACH) a s oxalátovou skupinou. Vytváří ve vodném prostředí kladně nabitý aktivní komplex, který má schopnost vázat se kovalentně na atom dusíku purinových bází obsažených v DNA. Touto vazbou dochází k poškození DNA (alkylací), v menší míře i RNA, a tím i k zásahu do buněčné proliferace.

Oxaliplatina má specifický profil nežádoucích účinků zcela odlišný od ostatních platinových derivátů – není nefrotoxická, nevyžaduje hydrataci a nezpůsobuje alopecii. Jako limitující se ukázala neurotoxicita, manifestovaná akutní sensorickou neuropatií a pozdější kumulativní sensorickou neuropatií. Akutní neuropatie je charakterizována přechodnou dysestezií (porucha cití, nemocný vnímá vysílaný podnět neadekvátně – bolestivě) a parestezií (porucha cití projevující se jako brnění, mravenčení, svrbění) navozenou chladem (na tuto skutečnost je třeba pamatovat zejména při ambulantní léčbě, kdy se příznaky objeví po odchodu nemocného za zdravotnického zařízení do chladnějšího prostředí), která se může vyvinout při dávkách vyšších než 135 mg/m² [8]. Studie Leonard a kol. z roku 2005 se zabývala neurotoxicitou oxaliplatiny. U 87,2% pacientů byla zaznamenána dysestezie a u 94,3% parestezie, u většiny pacientů se jednalo o stupeň 1, což znamená mírné příznaky, které po krátké době odezněly [29].

Oxaliplatina podléhá po intravenózním podání rychlé neenzymatické biotransformaci na řadu metabolitů obsahujících platinu; protinádorové vlastnosti mají čtyři z nich. Do jedné hodiny se metabolizuje 30 % podaného léčiva, do dvou hodin je metabolizace dokončena. Na biotransformaci se neúčastní cytochrom P-450. Metabolity se vylučují převážně renální cestou, do tří dnů se vyloučí přibližně 54 % podané dávky močí a 3% stolicí [14].

Studie s oxaliplatinou u pacientů nereagujících na 5-FU demonstrovaly její účinnost a upozornily na účelnost podání v druhé linii léčby u metastatického KRK. V této indikaci se vykazovalo 10–11% objektivních remisí v monoterapii. Tyto výsledky podnítily použití oxaliplatiny v 1. linii léčby pokročilého KRK. U nepředléčených nemocných bylo 27% celkových odpovědí při léčbě oxaliplatinou samotnou. Počet odpovědí se zvýšil až na 50 %, jestliže se oxaliplatina kombinovala s 5-FU [8].

Zjištěním synergismu oxaliplatiny s 5-FU in vitro se otevřela nová kapitola v léčbě nádorů kolorekta.

- Kombinace oxaliplatinu s FU/FA

Účinnost oxaliplatinu v léčbě kolorektálního karcinomu byla potvrzena v řadě randomizovaných multicentrických klinických studií fáze III, v kterých byla používána oxaliplatinu v kombinaci s 5-FU/LV (FOLFOX) v první nebo ve druhé linii léčby. Studie publikovaná v roce 2004 Goldbergem a kol. prokázala, že u pacientů léčených režimem FOLFOX byly hodnoty střední doby přežití (19,4 měsíců od počátku léčby) významně vyšší než při léčbě kombinací irinotekan/5-FU/leukovorin (IFL). Na léčbu reagovalo u režimu FOLFOX významně více pacientů (45 %), a doba do progresu nemoci byla při této léčbě významně delší (8,7 %). Frekvence nežádoucích účinků režimu FOLFOX byla nižší, byly méně výrazné (např. neutropenie, parestezie), snadno léčebně zvládnutelné a častěji reversibilní než u režimu IFL. Na podkladě této studie schválil americký Úřad pro potraviny a léčiva (Food and Drug Administration – FDA) kombinaci FOLFOX jako léčbu metastazujícího karcinomu první linie (v řadě evropských zemí je schváleno používání oxaliplatinu v kombinaci FOLFOX jako terapie první linie od roku 1999) [14].

Byla vyvinuta celá řada režimů kombinujících oxaliplatinu a FU/FA. Nejvíce používanými se staly režimy FOLFOX 4 a FOLFOX 6 (tab.6)

Pokračují však snahy režim modifikovat ke zlepšení jak účinnosti, tak snášenlivosti. Jedním z významných problémů snášenlivosti v počátečních studiích byla neurotoxicita. Byl to především FOLFOX 7, jehož účelem bylo snížení neurotoxicity. V současné studii OPTIMOX, která srovnává dávkově denní režim oxaliplatinu (FOLFOX 7) s režimem FOLFOX 4, došlo ke zvýšení procenta remisí a redukcí neurotoxicity [8].

Oxaliplatinu se dále zkouší v kombinaci s dalšími léčivy, která prokázala v této indikaci určitou aktivitu, tj. s irinotekanem a kapecitabinem.

Po uveřejnění a opakovaném ověření výborných výsledků jak s irinotekanem, tak oxaliplatinou dochází k diskusím, který režim použít v první linii (tab. 6)

Pro nemocné s komorbiditami či v nedobřím celkovém stavu je rozhodování jednoduché a svědčí pro monoterapii. Pro ostatní pacienty zůstává otázka otevřená. V tomto směru je velmi důležitá práce Tourniganda a kol., která srovnávala sekvence dvou režimů FOLFIRI následovaných FOLFOX 6 nebo naopak. Při progresi lze oba

režimy obměnit. Nejčennějším výsledkem této studie je vysoké procento přežití. Medián celkového přežití byl více než 20 měsíců (konkrétně 21,5 měsíců u FOLFIRI a 20,6 u FOLFOX 6) [25]. Takovéto výsledky neposkytla zatím žádná jiná studie. Proto pro léčbu první řady pokročilého KRK lze doporučit jak kombinaci irinotekanu + FU/FA, tak kombinaci oxaliplatinu + FU/FA. V případě progresu se lze uchýlit ke kombinaci dosud nepoužité [8].

Tab.6 Znárodnění různých kombinovaných léčebných schémat [8]

FOLFIRI		
1.den IRI 180 mg/m ² 0 hod.	LV 400 mg/m ² 2 hod.	2.den 5-FU 46hodinová infuze 2400 – 3600 mg/m ²
FOLFOX 1 5-FU 400 mg/m ² (bolus)		
1.den LV 500 mg/m ² OXA 130 mg/m ² 0 hod.	5-FU 1500-2000mg/m ² 22hodinová infuze 2 hod.	2.den totéž jako 1. den jen bez OXA
FOLFOX 4 5-FU 400 mg/m ² (bolus)		
1.den LV 200 mg/m ² OXA 85 mg/m ² 0 hod.	5-FU 600 mg/m ² 22 hodinová infuze 2 hod.	2.den totéž jako 1.den bez OXA
FOLFOX 6 5-FU 400 mg/m ² (bolus)		
1.den LV 400 mg/m ² OXA 100 mg/m ² 0 hod.	2.den 5-FU 2400 mg/m ² 46 hodinová infuze 2 hod	
FOLFOX 7 5-FU 400 mg/m ² (bolus)		
1.den LV 400 mg/m ² OXA 130 mg/m ² 0 hod.	2.den 5-FU 2400 mg/m ² 46hodinová infuze 2 hod.	

3.3.5. Monoklonální protilátky

Pokroky molekulární biologie, genetiky a imunologie umožnily v posledním desetiletí poodhalit mechanismy, kterými dochází k transformaci normálních buněk a byly poněkud korigovány představy o patofyziologii nádorového procesu. Ukázalo se, že nadměrná proliferace není jediným atributem nádorové populace, ale že stejně významné jsou i další faktory jako je normální diferenciacce a normální intenzita apoptózy. Tyto poznatky otevřely nové cíle pro terapeutické zásahy [15].

Zdá se, že máme možnost ovlivnit prakticky kteroukoli fázi procesu od stimulačního podnětu přes signální transdukcii až po transkripční mechanismy. V léčbě se začínají objevovat látky inhibující receptory pro růstové faktory (např. cetuximab), látky zasahující do angiogeneze (např. bevacizumab), dále inhibitory signální transdukcce, inhibitory farnesyltransferázy a další [8].

Koncem roku 2001 bylo připraveno více než 300 látek, z nichž u třetiny bylo již zahájeno klinické zkoušení a 15 z nich se dostalo dokonce do 3. etapy klinických hodnocení a jsou k dispozici jako obchodní přípravky [15].

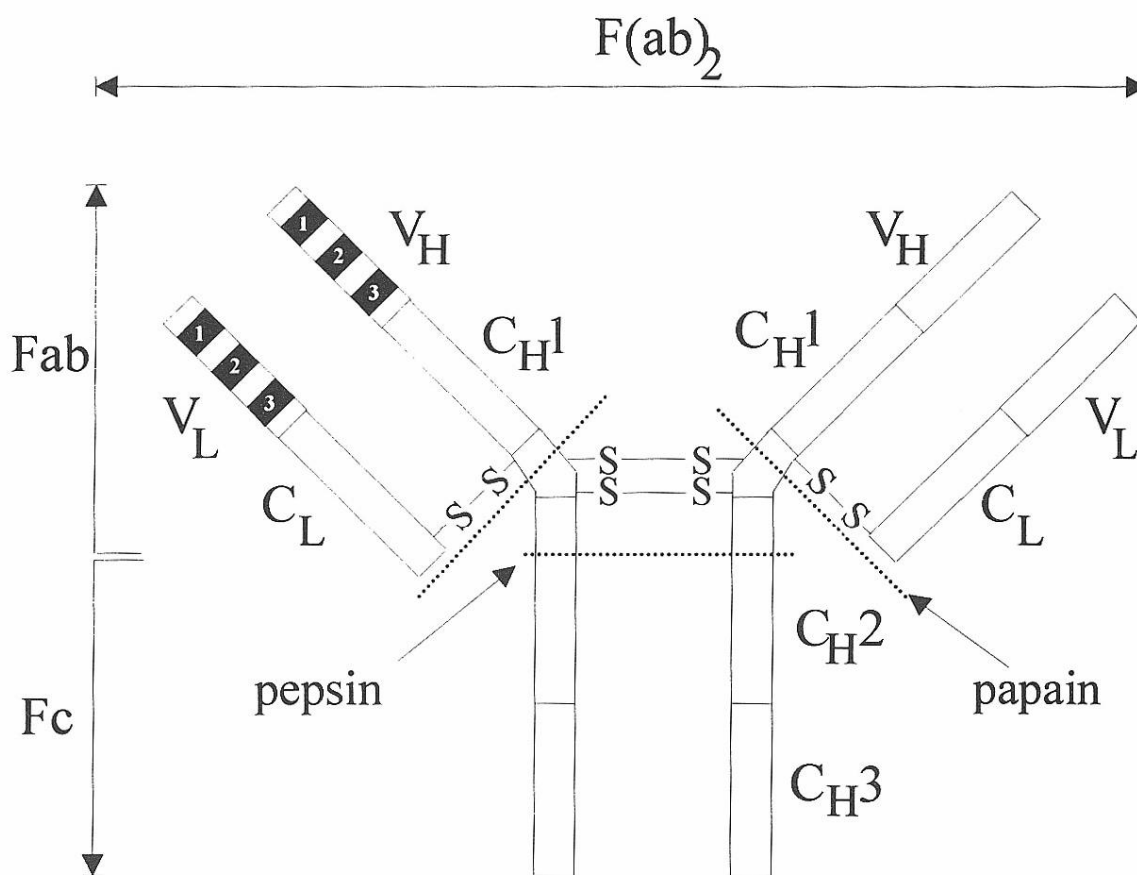
Monoklonální protilátky jsou produktem B-lymfocytárních hybridomů, vznikajících indukovanou fúzí myších B-buněk a buněk speciálně připravených myelomů. Největším problémem této metody produkce monoklonálních protilátek je skutečnost, že výsledná protilátka je „myším“ proteinem a je často vysoce antigenní. Výsledkem není pouze možná alergická odpověď, ale také možnost neutralizace léčebné protilátky, a tak narušení protinádorové léčby [28].

- Struktura imunoglobulinu

Imunoglobuliny jsou bílkovinné molekuly schématicky znázorňované tvarem písmene Y, jejichž základní struktura je tvořena čtyřmi polypeptidickými částmi. Ty jsou uspořádány do dvou zrcadlově identických párů lehkých a těžkých řetězců. N-terminální úsek imunoglobulinů je tvořen čtyřmi variabilními úseky (V-domény), po dvou na těžkých (VH) i lehkých řetězcích (VL). Každá V-doména se skládá ze tří hypervariabilních oddílů, které určují antigenní specifitu protilátek (complementarity

determining regions – CDRs). Jednotka tvořená VL-VH se nazývá Fv protilátky a je zodpovědná za vazbu antigenu.

Obr.6 Struktura molekuly imunoglobulinu, proteolyticky senzitivní štěpná místa a generované fragmenty [16].



Ve srovnání s N-terminálními sekvencemi, je C-konec lehkých i těžkých řetězců sekvencně podstatně konzervativnější. Těžký řetězec může být složen z několika izotypů ($\mu, \delta, \gamma, \alpha, \epsilon$), čímž je v podstatě determinována příslušnost protilátky k jednotlivým třídám a podtřídám imunoglobulinů (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE). Například nejčastější izotyp těžkého řetězce γ má ve své konstantní části tři sekvencně vysoce konzervativní domény (C_H1, C_H2 a C_H3), které vytvářejí konstantní úsek těžkého řetězce. Zatímco variabilní úseky protilátek Fab určují antigenní variabilitu,

konstantní úseky odpovídají za efektorové funkce protilátek, například za vazbu komplementu, za interakci s Fc receptorem na imunokompetentních buňkách a podobně [16].

- Mechanismy cytotoxického účinku monoklonálních protilátek

První potenciální mechanismus: aktivace klasické dráhy komplementu. Tuto schopnost nemají všechny protilátky, například u lidí je vázána na podtřídou IgG1.

Druhý potenciální mechanismus: Některé populace leukocytů (neutrofilů, eozinofilů, bazofilů a zejména makrofágů) exprimují Fc receptor a prostřednictvím Fc konce protilátky rozpoznávají a následně fagocytují nádorové buňky.

Třetí: vychází z Jerneho koncepce idiotypové a antiidiotypové sítě. Stručně řečeno, každá protilátka je specifická pro určitý antigen a její vazebné místo označujeme jako idiotyp. Pokud vytvoříme protilátku proti tomuto idiotypu protilátky, získáme antiidiotypovou protilátku, která bude napodobovat konformační strukturu původního antigenu [16].

Cetuximab

(Erbix)

Cetuximab je chimérická monoklonální IgG protilátka zaměřena proti receptoru epidermálního růstového faktoru – EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor). EGFR se skládá z extracelulární domény vázající ligand, transmembránového segmentu a intracelulární domény, se kterou je spojena tyrosinkinázová aktivita zodpovědná za přenos signálu. Vazbou přirozeně se vyskytujícího ligandu (epidermální růstový faktor, EGF nebo transformační růstový faktor- α , TGF α) na receptor dochází k tvorbě homo a heterodimerických komplexů aktivujících tyrosinkinázu s následnou autofosforylací tyrosinu. Signální mechanismy zprostředkované EGFR se účastní řízení přežití buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze - metastazování. Tento receptor je

exprimovaný u více než 80 procent metastazujících kolorektálních karcinomů. Přítomnost EGFR u mnoha odlišných typů nádorů souvisí s agresivnějším průběhem onemocnění, zvýšenou rezistencí na chemoterapii, zvýšenou tvorbou metastáz a slabou klinickou prognózou.

Afinita vazby cetuximabu na EGFR je přibližně 5-10krát vyšší než u endogenních ligandů. Cetuximab tedy blokuje vazbu na EGFR a inhibuje tak funkci receptoru. To dále indukuje internalizaci EGFR, která může vést k down-regulaci EGFR. Cetuximab také ovlivňuje cytotoxické imunitní efekterové buňky působící proti EGFR pozitivním nádorovým buňkám (protilátková buňkami zprostředkovaná cytotoxicita) [17].

Cetuximab ve zkouškách *in vitro* inhiboval proliferaci a indukoval apoptózu u lidských nádorových buněk exprimujících EGFR. Dále inhiboval produkci faktoru angiogeneze a blokoval endoteliální buněčnou migraci. In vivo inhibuje cetuximab expresi faktorů angiogeneze nádorovými buňkami a vyvolává snížení nádorové neovaskularizace a metastázování [8].

Podmínkou pro léčbu cetuximabem je prokázaná exprese EGFR v určených laboratořích validními metodami. Podává se v infuzi v úvodní dávce 400 mg/m² a v dalších týdenních dávkách 250 mg/m². Nejčastějším vedlejším nežádoucím účinkem byla akneformní kožní vyrážka [8].

Cetuximab byl v kombinaci s irinotekanem hodnocen ve dvou klinických studiích. Byli zařazeni pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR, u nichž selhala předchozí cytostatická terapie zahrnující irinotekan. Do studií byli zařazeni pacienti s minimální hodnotou výkonnostního stavu podle Karnofského 60% (Karnofského index, pojmenován dle doktora Davida A. Karnofskyho, udává na škále 100 – 0 zdravotní stav pacienta, 100 je „perfektní zdraví“, zatímco 0 znamená smrt, 60% vyjadřuje nutnost určité lékařské pomoci, kdy je pacient schopen podstoupit většinu léčby) [27]. Klinické zlepšení léčby bylo zaznamenáno u více než poloviny pacientů. Parciální remise onemocnění byla dokumentována u 23% nemocných a stabilizace onemocnění u 33% léčených.

Data z výzkumných studií dokazují, že současné podání protilátky a chemoterapeutika (konkrétně cetuximab a irinotekan) je v porovnání s jejich postupnou aplikací účinnější (4,1 měsíců oproti 1,5) [26].

V České republice je v této indikaci cetuximab zaregistrován od 1. července roku 2005 pro léčbu pacientů s diseminovaným KRK po selhání předchozí chemoterapie zahrnující irinotekan [17].

Bevacizumab

(Avastin)

Nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout rozměru nejvýše 1-2mm. Novotvorba cév (angiogeneze) je jedním z předpokladů růstu nádoru a jeho metastazování. Je regulována humorálně větším počtem tzv. angiogenních faktorů, z nichž se klíčová role přisuzuje vaskulárnímu endoteliálnímu faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor). Proto se největší pozornost soustředila právě na možnost inhibice účinnosti tohoto faktoru. VEGF je difuzibilní glykoprotein produkovaný normálními i nádorovými buňkami. Působí jako regulátor normální i patologické angiogeneze.

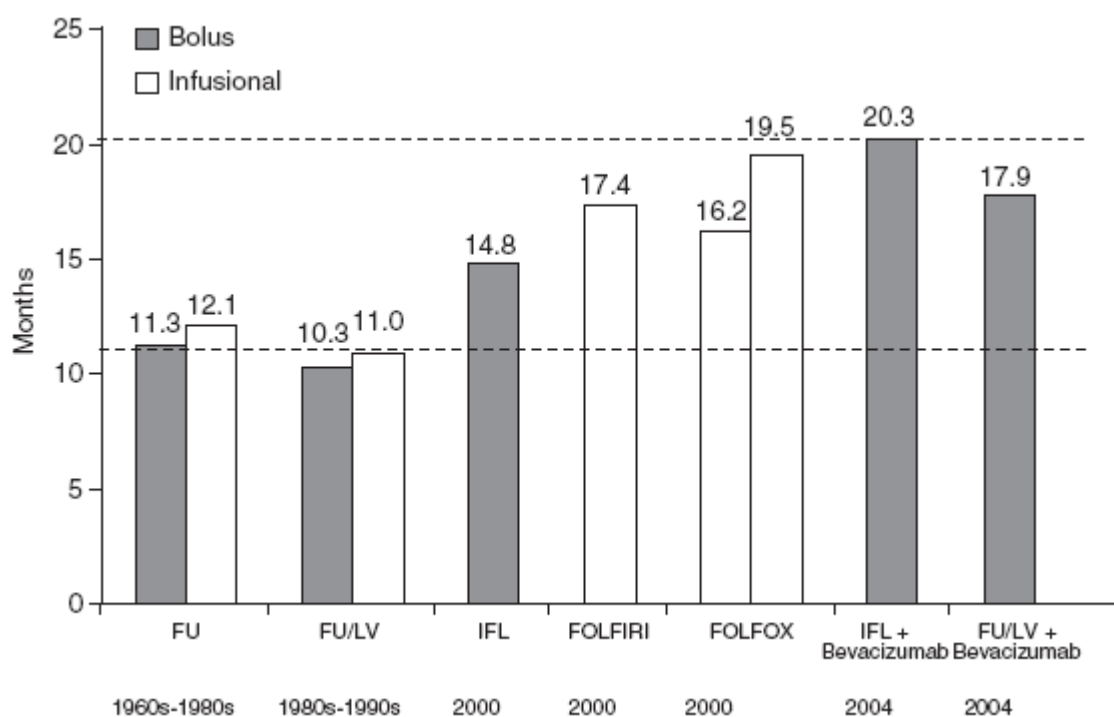
Rekombinantní humanizovaná monoklonální anti-VEGF protilátka bevacizumab se v současnosti hodnotí prostřednictvím řady kontrolovaných klinických studií v různých léčebných schématech u několika různých druhů zhoubných nádorů.

Bevacizumab se zkoušel ve studii II. fáze u 104 nepředléčených nemocných s metastatickým KRK. Autoři srovnávali tři modely podání– nízké či vysoké dávky bevacizumabu spolu s FU/FA v bolusovém podání oproti FU/FA samotnému. Nejlepší výsledky byly v prvním modelu, nejhorší při FU/FA samotném. Randomizovaná studie III. fáze byla prováděna v souboru 815 nepředléčených nemocných s metastatickým KRK. Přidáním bevacizumabu ke kombinaci IFL došlo k významnému zvýšení procenta objektivních odpovědí (45 % vs 33 %), k významnému prodloužení celkové doby přežití (20,3 vs 15,6 měsíců) a významnému zlepšení přežití do progresu (10,6 vs 6,2 měsíců) [26]. Současně probíhající rozsáhlá studie III. fáze, která srovnává oxaliplatinu s FU/FA samotnou nebo s bevacizumabem, je očekávána s velkými nadějemi.

Registrace bevacizumabu v EU proběhla 12.01.2005, terapeutická indikace schválená v současné době: Bevacizumab je indikován jako terapie první volby v léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo konečníku, a to v

kombinaci s intravenózně podávaným 5-fluorouracilem a leukovorinem, nebo 5- fluorouracilem, leukovorinem a irinotekanem [18].

Obr.7 Prodloužení doby přežití po zavedení bevacizumabu v kombinaci s IFL (předposlední sloupec na ose x) [30].



3.3.6. Chemoradioterapie

V léčebné strategii, zvláště pokročilých nádorových stavů, se v indikovaných případech využívá kombinace léčby ionizujícím zářením a chemoterapií. Záměrem kombinovaného použití je zvýšení letálního účinku na nádorovou tkáň při ještě snesitelných vedlejších účincích léčby na zdravé tkáně. Chemoterapie může zesílit účinek záření a vhodným výběrem cytostatik lze potenciační efekt kombinované terapie zvýšit, např. současnou aplikací chemoterapie v určité časové návaznosti na ozařování. Až na sklonku 80. let, po zavedení méně toxických cytostatik s významným radiosenzibilizačním účinkem do léčebné praxe, se začíná využívat v léčbě nádorů současná aplikace záření a cytostatik [6].

Léčba karcinomu konečníku závisí na klinickém stadiu, je komplexní, ale jedině radikální chirurgický zákrok má kurativní charakter. V léčebné strategii mají pevné místo jak radioterapie (RT) tak chemoradioterapie. Lepších léčebných výsledků je dosaženo kombinovanou neoadjuvantní (předoperační) chemoradioterapií (s cílem dosažení operability redukcí nádoru – downstaging). K potenciaci účinku radioterapie se využívá bolusově nebo kontinuálně aplikovaný 5-fluorouracil. Kontinuální podání 5-fluorouracilu při tříletém sledování výsledků léčby prokázalo lepší celkové přežití (68 vs. 76%) a méně relapsů onemocnění (56 vs. 67%). Pooperační adjuvantní chemoterapie se indikuje u pacientů s rektálním karcinomem klinického stadia II a III, tedy při patologickém stagingu pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních lymfatických uzlin. North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) a Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) studie prokázaly prodloužené pětileté přežití při použití adjuvantní chemoradioterapie ve srovnání se samostatnou pooperační radioterapií [6].

Předběžné výsledky probíhající klinické studie fáze II s konkominatním podáním kapecitabinu (Xeloda – Roche) a neoadjuvantní radioterapie u karcinomu rekta prokazují dobrou toleranci a možný léčebný efekt v dosažení downstagingu. V poslední době byly publikované také první a nadějně výsledky studií konkomitantního podání oxaliplatinu v kombinaci s dalšími cytostatiky (5-FU, raltitrexed, kapecitabin) a s radioterapií [6].

- Interakce mezi cytostatiky a zářením

5-fluorouracil - přesný mechanismus vzájemné reakce 5-FU s ionizujícím zářením není znám, předpokládá se synchronizační působení (ve fázi S buněčného cyklu), aktivace apoptózy a inhibice reparačních pochodů po ozáření. Při aplikaci 5-FU více než 48 hodin před zářením se radiopotenciace neprojeví. Aplikace 5-FU do 20 hodin před ozářením působí významným radiosenzibilizujícím efektem. Nejvyšší potenciační účinek byl však popsán, pokud byla aplikace 5-FU 5 minut až 8 hod po ozáření. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu 5-FU je vhodnější použití v kontinuálním podání v 96- až 120hodinové infúzi nebo v kontinuální intravenózní aplikaci po celou dobu ozařování.

Tegefur - perorální analog 5-FU se používá v klinických studiích při radiopotenciaci léčby pokročilých stavů a recidiv nádoru konečnicku.

Kapecitabin - postupné uvolňování 5-FU zaručuje protahovaný cytostatický a radiosenzibilizující účinek. V klinických studiích se využívá v neoadjuvantní chemoradioterapii u maligních nádorů konečnicku.

Inhibitory topoizomeráz – irinotekan - inhibitory topoizomeráz působí hlavně v S fázi cyklu a prokazují radiopotenciaci synchronizací buněčných linií. Dále blokují reparaci změn nukleových kyselin po ozáření a indukují apoptózu.

Raltitrexed - má výraznější inhibiční účinky na thymidylát syntázu než metotrexat či 5-FU. Inhibice enzymu výrazně omezí syntézu DNA. V konkomitantní chemoradioterapii pokročilých nádorů konečnicku probíhají klinické studie fáze II s poměrně nadějnými léčebnými výsledky [6].

3.3.7. Přehled nežádoucích účinků cytostatické léčby

Protinádorová chemoterapie je velmi často provázena vedlejšími účinky, orgánovými reakcemi různé intenzity a závažnosti. Nejčastěji se objevují

gastrointestinální obtíže, poškození kostní dřeně, neurotoxicita, alopecie, poškození gonád a dále imunosuprese.

Gastrointestinální nežádoucí účinky - nejčastěji se vyskytují nauzea, zvracení, průjem a anorexie. Mezi méně časté reakce patří mukositida, stomatitida, dyspepsie, faryngitida, ezofagitida, enteritida, malabsorpce, vředy (včetně dutiny ústní). Velmi vzácně se může vyskytnout gastrointestinální krvácení provázené mukositidou a/nebo trombocytopenií.

Zvracení nejčastěji začíná do několika hodin po aplikaci cytostatika nebo ozáření a odeznívá do 24 hodin. Jedná se o akutní zvracení, jeho hlavním mediátorem je serotonin a intenzita je zpravidla úměrná emetogennímu potenciálu cytostatika (k nejvíce emetogenním cytostatikům patří deriváty platiny) nebo záření. Opožděné zvracení se vyskytuje za více než 24 hodin po aplikaci léčby, v jeho etiologii se uplatňují hlavně jiné mediátory než serotonin a změny motility GIT. Je hůře terapeuticky ovlivnitelné. Anticipační zvracení je podmíněně reflexní typ zvracení, objevuje se u 10 – 40% po opakovaných chemoterapiích. Léčba již vyvinutého anticipačního zvracení je velmi obtížná, proto je kladen důraz na prevenci spočívající v dostatečném antiemetickém zajištění pacienta od počátku léčby.

Průjem je většinou mírné až střední intenzity (WHO stupeň 1a 2) může se vyskytnout kdykoli po podání cytostatika. Může však docházet i k velmi závažným průjmům (WHO stupeň 3 a 4), které mohou souviset s doprovodnou supresí hematologického systému, zvláště leukopenií (zejména neutropenií). Podle stupně toxicity je další léčba buď přerušena nebo snížena dávka.

Hematologické - leukopenie (granulocytopenie, lymfopenie), neutropenie, trombocytopenie, anemie. Většinou jsou mírné až střední intenzity, objevují se první nebo druhý týden po léčbě a vymizí do třetího týdne po léčbě.

Může se objevit těžká leukopenie (zejména neutropenie), (WHO stupeň 3 a 4), a trombocytopenie (WHO stupeň 4), které mohou být život ohrožující až fatální, zejména jsou-li spojeny s projevy gastrointestinální toxicity.

Projevy hematogenní toxicity se daří do značné míry překonávat aplikací hematopoetických růstových faktorů a transplantací krvetvorných kmenových buněk.

Dermatologické - dermatitis, suchá pokožka, přechodný exantém, kopřivka, pruritus, fotosenzibilita, alopecie (přechodná, reverzibilní, někdy opakovaná), hyperpigmentace, akne, furunkulóza, fisury

Neurologické – neurotoxita může postihnout periferní, autonomní i centrální nervstvo. Někdy se projeví i sensorická toxicita (poškození zraku a sluchu). Projevy neurotoxicity - parestezie, dysestezie (viz oxaliplatina), svalová ztuhlost, bolesti v končetinách, křeče, nystagmus, retrobulbární neuritida

Poškození gonád - jde o poruchy menstruace (amenorea) nebo azoospermii. Změny jsou většinou přechodné, návrat k normě bývá však pomalý. Může vzniknout i trvalá sterilita.

Teratogenní – prakticky všechna cytostatika mohou působit teratogenně, jak bylo prokázáno na laboratorních zvířatech a pozorováno u těhotných žen, a to zejména ve fázi těhotenství, která odpovídá organogenezi plodu. Takto působí zejména antimetaboly. Teratogenní vliv cytostatik nelze předpovědět, protože o něm rozhodují ještě další faktory, např. věk ženy a její genetická výbava, vliv prostředí aj.

Sekundární malignita – proces postihuje nemocné dlouhodobě přežívající po někdejších úspěšném léčení cytostatiky, tj. během prvních 10 let i později. Ne všechny nové malignity musí být vyvolány předchozí cytostatickou léčbou.

Další nežádoucí účinky - poškození jater, selhání ledvin, hyperurikémie, bronchospazmy, anafylaktický šok

Základem prevence nežádoucích účinků je důkladná znalost farmakodynamiky, kinetiky a dlouholeté praktické zkušenosti. Při správné indikaci a aplikaci, souboru preventivních opatření a pečlivém monitorování pacienta během léčby jsou vedlejší toxické projevy, obzvláště závažného rázu, velmi vzácné, a to i u intenzivních léčebných režimů. Proto léčba těmito léky by měla být vedena jen erudovanými lékaři, kteří se této problematice věnují a jsou náležitě obeznámeni s možnými komplikacemi a jejich terapií [5, 24].

3.3.8. Současné indikace chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie - cílem adjuvantní chemoterapie je eradikace mikroskopického rezidua po chirurgickém odstranění primárního nádoru a regionálních uzlin. Karcinom rekta se v klinickém průběhu liší od nádorů lokalizovaných nad peritoneální reflexí. Je to především dáno zvýšenou četností lokoregionálních recidiv. Proto se vedle adjuvantní chemoterapie také uplatňuje adjuvantní radioterapie.

Neoadjuvantní chemoterapie - cílem je zlepšení nebo umožnění operability primárního nádoru. V této indikaci se prakticky vždy kombinuje s radioterapií. Od časného nasezení systémové terapie se očekává rovněž časná ovlivnění případných mikrometastáz.

Paliativní chemoterapie - Významné postavení má chemoterapie v léčbě pokročilých, recidivujících nebo metastazujících nádorů, u kterých sice již nepředpokládáme kurativní efekt, ale očekáváme regresi nebo stabilizaci nádorového procesu a s tím spojený ústup funkčních poruch a potíží (zvláště bolestí) vyvolaných nádorem. V takovém případě volba režimu a dávkové intenzity respektuje skutečnost, že se jedná o léčbu bez naděje na vyléčení a nežádoucí účinky musí být menší než při kurativní terapii. Užíváme modifikované režimy jako v kurativní léčbě [5].

Regionální chemoterapie jaterních metastáz

Kolorektální karcinom se šíří nejčastěji do jater. Jaterní metastázy jsou přítomny u asi 80-90% nemocných, kteří umírají na toto onemocnění, a asi pro 20% nemocných jsou prvním místem recidivy. Jaterní metastázy se rozdělují na resekabilní a neresekabilní. V průběhu posledních 20-25 let došlo k řadě změn v jejich řešení. Resekce jater pro metastázy kolorektálního nádoru byly dlouhou dobu rutinně prováděny pouze u solitárních lézí. Moderní přístupy využívající kombinaci chirurgické léčby s regionální a systémovou chemoterapií jsou schopny nabídnout pětileté přežití ve vybraných případech 35-40% pacientů s víceložiskovým

postižením jater. Existuje řada přístupů k regionální chemoterapii a to jaterní intraportální, chemoterapie jaterní intraarteriální a chemoembolizace.

- **Intraportální chemoterapie** se používá hlavně jako adjuvantní léčba u nemocných po operaci zhoubného nádoru tračníku a rekta s vysokým rizikem vzniku jaterních metastáz. Vychází z poznatků, že portální řečiště se podílí 70% na zásobení jaterního parenchymu a arteriální řečiště jen 30%.
- **Chemoterapie jaterní intraarteriální** umožňuje aplikaci vysokých dávek cytostatik přímo do jater. Jde o metodu léčby neresekovatelných jaterních metastáz, která může být doplňována celkovou intravenózní chemoterapií. Katetr zavedený cíleně do řečiště arteria hepatica propria znamená, že metastázy budou selektivně perfundovány cytostatikem. Tímto lze dosáhnout větší účinnosti cytostatické léčby. Výhodou této metody je snížení celkové systémové toxicity.
- **Chemoembolizace** je simultánní kombinace intraarteriální chemoterapie a embolizace periferního tepenného zásobení oblasti jater s maligním nádorem či metastázou. Metoda vychází ze znalostí, že na podkladě vytvořené ischemie jater ligaturou arteria hepatica propria dochází k nekompletní nekróze tumorózních buněk, zvláště na periférii tumorózní léze, a že lokální aplikace cytostatika zvyšuje efekt ligatury jaterní tepny. V současné době je vedle cytostatika většinou aplikován Lipiodol, který má schopnost blokovat tepenné řečiště několik týdnů a zvyšuje tak efekt lokální perfuze tumorózní léze cytostatikem [5].

Stadium 0 (Tis, N0, M0)

lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáně, adjuvantní léčba není indikována

Stadium I (pT1, N0, M0, pT2, N0, M0, Dukes' A)

široká resekce s anastomózou

adjuvantní léčba není indikována

sledování: není doporučeno rutinní provádění rtg plic, CT vyšetření, jen je-li klinicky indikováno, stanovování CEA provádíme u T2 první dva roky po třech měsících, další tři roky po 6 měsících.

Stadium II (pT3, N0, M0, pT4, N0, M0, Dukes´ B)

široká resekce s anastomózou

pT3, N0, M0 - sledování, nebo adjuvantní chemoterapie v rámci klinických hodnocení

pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 - high risk podskupina (pozitivní nebo neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, G3, předoperačně zvýšená hladina CEA, mucinozní složka) - adjuvantní šesti měsíční chemoterapie režimem 5-FU/FA rektum: adjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/FA + radioterapie

neoadjuvantní aplikace konkomitantní chemoradioterapie – 5-FU

sledování: první dva roky v intervalu 3 měsíců fyzikální vyšetření, hematologické a biochemické vyšetření, CEA, další tři roky provádíme vyšetření v intervalu 6 měsíců, kontrolní kolonoskopie do jednoho roku od resekce, v případě nálezu polypů endoskopické kontroly ročně, je-li kolonoskopie negativní opakuje se po třech letech. Rtg plic a CT vyšetření břicha a pánve, při elevaci CEA a je-li klinicky indikováno. Podmínkou pro přesný patologický staging – určení stadia II (pT3-4, pN0) karcinomu kolon je vyšetření minimálně 12 lymfatických uzlin.

Stadium III (jakékoliv T, N1 nebo N2, M0, Dukes´ C)

široká resekce s anastomózou

adjuvantní chemoterapie 5-FU/FA 6 cyklů – pro karcinom kolon i rekta (+ radioterapie)

sledování: stejné jako u kl.st. II

Doporučené režimy pro adjuvantní chemoterapii

FU/FA Mayo režim,

Kapicitabin 1250 mg/m² 2× denně, 1.–14. den, a 3 týdny, 24 týdnů

Podání kapecitabinu lze podat u stadia III (Dukes' C), bez N2 postižení uzlin (≤ 3 lymfatických uzlin). Perorální cytostatika, jako náhrada jejich intravenózní formy, nepřináší léčebnou výhodnost, a proto se mohou používat naprosto výjimečně v případě, kdy intravenózní podání není možné.

Stadium IV (jakékoliv T, jakékoliv N, M1)

U klinického stadia IV lze každou léčbu považovat za paliativní. Volba monoterapie nebo kombinované léčby závisí na komorbiditách, prognostických a prediktivních parametrech. Přednost má podání fluorouracilu. 2. linie je indikovaná jen v případě předpokladu zlepšení kvality života, PS ≤ 2 , a dočasné odpovědi na předchozí léčbu. Kombinované režimy FOLFIRI a FOLFOX mají vyšší procento RR, delší TTP a OS. Léčba podaná v 1. linii se hodnotí po 3 cyklech. Pokud je onemocnění po 3 cyklech léčby v kompletní remisi (CR), parciální remisi (PR) nebo stabilní (SD), pak je možné v ní dále pokračovat. Pokud je onemocnění v progresi (PD), pak další léčba touto kombinací není indikovaná.

Pro 1. linii lze použít cytostatika: 5-FU, irinotekan, kapecitabin, oxaliplatinu nebo raltitrexed.

Kriteria pro použití bevacizumabu

Bevacizumab je možné použít jen v určených a předem dohodnutých centrech, majících zkušenosti s touto léčbou a schopných evidence léčby pacientů. Indikace použití jsou dány rozsahem SPC: 1. linie léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. U bevacizumabu je věk nad 65 let nutno pečlivě zvážit z důvodu vyššího rizika arteriální tromboembolické komplikace, stejně jako současnou léčbu antikoagulancii.

Kriteria pro použití cetuximabu

Cetuximab je možné použít jen v určených a předem dohodnutých centrech, majících zkušenosti s touto léčbou a schopných evidence léčby pacientů. Indikace použití jsou dány rozsahem SPC: 2. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu [9].

Doporučená schémata

Tab. 7 Cytostatika užívaná v monoterapii v léčbě kolorektálního karcinomu [9].

Cytostatikum	Dávka (mg/m ²)	Aplikační cesta	Den podání	Opakování cyklů
raltitrexed	3	i.v.inf. 15 min.	1.	á 3 týdny
kapecitabin	1250	2x denně p.o.	1.-14.	á 3 týdny
irinotekan	350	i.v. inf. 90 min.	1.	á 3 týdny
irinotekan	125	i.v. inf. 60 min.	1.,8.,15 a 22	á 6 týdnů
5-FU (Lokich)	300	kontinuální i.v. inf.	po dobu 10 a více týdnů	
oxaliplatina	130	i.v. inf. 120 min.	1.	á 3 týdny

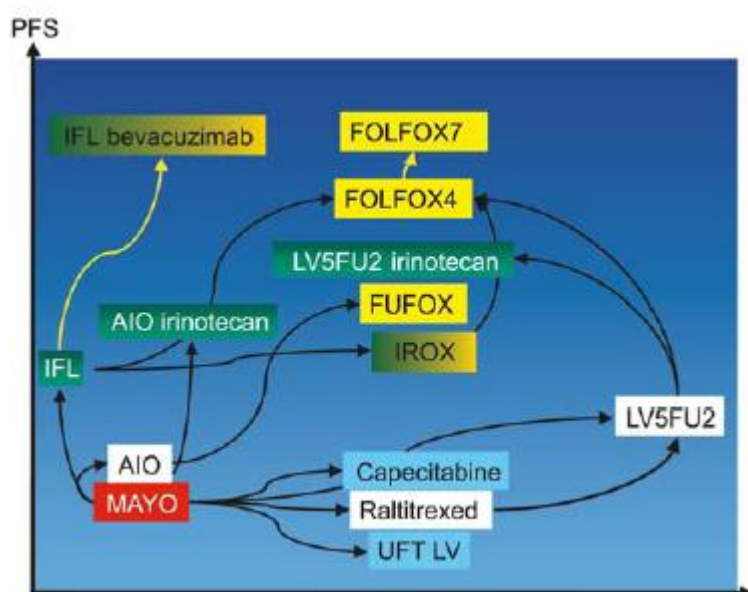
Tab.8 Cytostatika užívaná v kombinované léčbě kolorektálního karcinomu [9].

cytostatikum	Dávka (mg/m ²)	Aplikační cesta	Den podání	Opakování cyklů
FU/FA (Mayo)				
5-Fluorouracil	425	i.v.bolus	1.-5.	á 4 týdny
leukovorin	20	i.v.bolus	1.-5.	
FU/FA (DeGramont)				
Leukovorin	200	i.v.inf. 120 min.	1.-5.	á 2 týdny
5-Fluorouracil	400	i.v.bolus		
leukovorin	600	i.v.inf 22 hod.		
Machover				
Leukovorin	200	i.v.inf.15min.	1. – 5.	á 4 týdny
5-Fluorouracil	400			
FOLFOX 4				
Oxaliplatina	85	i.v.inf 120 min.	1.	á 2 týdny
Leukovorin	200	i.v.inf	120 min.	
5-fluorouracil	400	i.v.bolus		
5-fluorouracil	400	i.v. inf 22 hod	1.-2.	
5-fluorouracil	600			

FOLFOX 6 Oxaliplatina Leukovorin 5-fluorouracil 5-fluorouracil	85 200 400 2,4 g/m ²	i.v. inf. 120 min. i.v.inf. 120 min. i.v.bolus i.v. inf 46 hod.	1.	á 2 týdny
FOLFIRI Irinotekan Leukovorin 5-fluorouracil 5-fluorouracil	180 200 400 600	i.v.inf.90 min. i.v.inf 120min. i.v.bolus i.v.inf.22hod.	1. 1.-2.	á 2 týdny
IFL Irinotekan Leukovorin 5-Fluorouracil	125 20 500	i.v. inf 60 min. i.v.bolus i.v.bolus	1.,8.,15.,22 1.,8.,15.,22	á 6 týdnů
TOMOX Raltitrexed oxaliplatina	3 130	i.v.inf. i.v.inf.	1. 1.	á 3 týdny
AIO Leukovorin 5-Fluoruracil	500 2600	i.v.inf. 120 min. i.v.inf. 24 hod.	týdně 6x týdně 6x	á 8 týdnů
XELOX Kapecitabin oxaliplatina	1000 130	2x denně p.o. i.v.inf	1.-14. 1.	á 3 týdny á 3 týdny
XELIRI Kapecitabin irinotekan	1000 250	2x denně p.o. i.v.inf. 60 min.	1.-14. 1.	á 3 týdny á 3 týdny
Bevacizumab (v kombinaci s IFL, flouropyrimidiny) bevacizumab	5 mg/kg	i.v.inf.90 min. 2.dávka 60min,dále 30 min	á 2 týdny	do progresse

Cetuximab (v kombinaci s irinotekanem) cetuximab	úvodní dávka 400 mg/m ² Následující 250mg/m ²	i.v. inf. 120 min, dále 60 min.	á 1 týden	do progrese
--	--	------------------------------------	-----------	-------------

Obr.8 Shrnutí současné léčby metastázujícího KRK: čas do progrese onemocnění (progression-free survival, PFS, osa y) a toxicita (osa x) [26].



4. ZÁVĚR

Možnosti léčby kolorektálního karcinomu se stále zlepšují v souladu s prohloubením poznatků o patogenezi tohoto onemocnění. Stále jsou prováděny klinické zkoušky, které usilují o upřesnění optimální dávky cytostatik a o zoptimalizování léčebných režimů. Optimální léčebný postup může záviset na umístění nádoru, jeho tendenci růstu a na předešlé léčbě. Velký prostor k výzkumu je zejména v oblasti léčebných postupů ve druhé a třetí linii.

5 - FU byl hlavním léčebným prostředkem KRK po dobu delší než 40 let, což se v poslední době začalo měnit zavedením dalších efektivnějších chemoterapeutik a cílených protilátek, které slibují lepší výsledky a nižší toxicitu. Kombinace několika látek a léčebných postupů se zdá být hlavním tématem současnosti [31]. Ačkoliv lze očekávat zavedení dalších nových chemoterapeutik, zůstává základním předpokladem úspěšné léčby včasná diagnóza onemocnění.

5. SEZNAM ZKRATEK

5-FdUMP - 5-fluoro-2'-deoxyuridinmonofosfát

5-FdUTP - 5-fluorodeoxyuridintrifosfát

5-FUTP - 5-fluorouridintrifosfát

5-FU – 5-fluorouracil

APC-gen – tumor supresorový gen

ASCO – American Society of Clinical Oncology

CA 19-9 – tumorový marker

CEA – tumorový marker, karcinoembryonální antigen

CNS – centrální nervová soustava

COX - enzym cyklooxygenáza

CR – kompletní remise

DACH - 1,2-diaminocyklohexanem

DCC – tumor supresorový gen (Deleted in Colon Cancer)

DHFR - enzym dihydrofolátreduktáza

DNA – deoxyribonukleová kyselina

DPD - enzym dihydropyrimidindehydrogenáza

dTMP - deoxytymidin-monofosfát

dTTP – deoxytymidin - trifosfát

dUMP deoxyuridin-monofosfát

EGF - epidermální růstový faktor

EGFR - receptor pro epidermální růstový faktor (Epidermal Growth Factor Receptor),

eNOS – endotelová syntéza oxidu dusného

FAD - Food and Drug Administration

FAP – familiární adenomatozní polypóza

FOLFIRI – kombinace FU/FA s irinotekanem

FOLFOX – kombinace FU/FA s oxaliplatinou

FPGS - folylpolyglutamátsyntázou

FU/FA – kombinace 5-fluorouracilu s kys. listovou (leukovorinem)

G – grading – stupeň diferenciacie nádoru

GARFT - glycinamid-ribonukleotid-transformyláza

Gy – veličina gray
hMLH1 – human mutL homologue
HNPCC – hereditární nepolypózní rakovina tlustého střeva
IFL - kombinace irinotekan/5-FU/leukovorin
IgG - imunoglobulin G
K-ras – onkogen
KRK – kolorektální karcinom
LV - leukovorin
MMR – mismatch repair systém
MSI – mikrosatelitní nestabilita
MTHFR – metyltetrahydrofolátreduktáza
NSA – nesteroidní antiflogistika
OK –okulní krvácení
OS – medián celkového přežití
p53 – tumor supresorový protein
PD – progrese onemocnění
PGE₂ – prostaglandin E
PR – parciální remise
RNA – ribonukleová kyselina
RR – rychlost reakce
RR – relativní riziko
RT - radioterapie
SD – stabilizace onemocnění
TGF α - transformační růstový faktor
TNM –(tumor, noduli, metastases), označení klasifikačního systému pro zhoubné nádory
TP - thymidinfosforylázou
TTP – čas do progrese onemocnění
UC – ulcerózní kolitida
UTF - uracil + tegafur
VEGF - vaskulární endoteliální faktor, (Vascular Endothelial Growth Factor)

6. PŘEHLED LITERATURY

1. Bortík M., Kolorektální karcinom, Remedia supplementum 2003, str.S64-S73
2. Jech Z., Hoch J., Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu, Interní medicína pro praxi 2/2004, str.81-84
3. Zavoral M., Kolorektální karcinom - diagnostika a léčba, <http://www.cls.cz/dp/2001/r068.rtf>
4. Zavoral M., Kolorektální karcinom - screening a dispenzarizační programy, <http://www.cls.cz/dp/2001/r067.rtf>
5. Vysloužil K., Komplexní léčba nádorů rektu, Grada 2005
6. Šlampa P., Soumarová R., Kocáková I.: Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů, Galén 2005
7. Svoboda M, Slabý O.: Individualizace farmakoterapie inhibitory tymidylátsyntázy u nádorů gastrointestinálního traktu, Klinická farmakologie a farmacie 18/2004, str.149-152
8. Abrahámová J., Mechl Z.: Možnosti medikamentózní léčby kolorektálního karcinomu, Remedia 4/2004, str.332-345
9. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění, Česka onkologická společnost ČLS JEP
http://www.linkos.cz/info_praxe/standardy/C18_20.pdf
10. Klocová K; Svoboda M; Vyzula R.: Dihydropyrimidindehydrogenáza a její role v prediktivní onkologii, Klinická onkologie 5/2003, str.219-221

11. Novotný J., Zimovjanová M., Sýkora V., Gatěk J., Petruželka L., Holubec L., Pecen L.: Rozdílná exprese thymidinofosforylázy ve střevní sliznici a v primárním kolorektálním nádoru, racionální základ pro selektivní aktivaci kapecitabinu v nádoru
Číslo abstraktu: 101http://www.linkos.cz/kongresy/abstrakta_vypis.php?ID=518
12. Masarykův onkologický ústav
http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/035.pdf
13. Sixtus Hynie,: Speciální farmakologie díl VII/A Protinádorová chemoterapeutika a imunomodulační látky, Karolinum 2003
14. Eloxatin – profil přípravku, mediNews 2/2004 str.110-111,
<http://www.edukafarm.cz/soubory/mediNews2/106-111.pdf>
15. Klener P.: Protinádorová chemoterapie 21. století, Klinická onkologie 6/2003, str. 243-248
16. Hajdúch M, Cwiertka K, Trojanec R, Špačková K.: Terapeutické monoklonální protilátky v onkologii,
<http://www.lem-olomouc.cz/dokum/monoklonalni%20protilatky%20v%20onkologii.pdf>
17. Kocáková I.,Kocák I., Špelda S., Pacal M., Řehák Z.: Irinotecan/cetuximab – salvage chemobioterapie metastatického kolorektálního karcinomu, Klinická onkologie 6/2005, str.230-232
18. European Medicines Agency, Avastin - bevacizumab
<http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204cs1.pdf>
19. Bortlík M.; Chalupná P; Lukáš M. : Faktory ovlivňující vznik kolorektálního karcinomu
<http://www.mednews.cz./cz/index.php?menu=casopis&id=576>,
<http://www.mednews.cz./cz/index.php?menu=casopis&id=574>

20. Tesařová P., Možnosti chemoprevence maligních nádorů,
<http://onkologie.zdn.cz/detail.htm?id=42547>
21. Demlová R, Radina M, Štěrbina J, Valík D: Foláty: Fyziologie, metabolismus a mechanismus rezistence na jejich antagonisty, Klinická onkologie 6/2004, str. 185 – 189
22. www.astrazeneca.cz/vois/Tomudex.doc , příbalová informace k přípravku Tomudex
23. I.Kocáková : Současná a budoucí úloha irinotekanu v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu, PfizerOncology str.154 -155
24. Lincová D., Farghali H.: Základní a aplikovaná farmakologie, Galén 2002
25. Goldberg R. M.: Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer, The Oncologist 3/2005, str. 40 – 48
26. Gramont de A.: Rapid Evolution in Colorectal Cancer: Therapy Now and Over the Next Five Years, The Oncologist 2/2005, str. 4-8
27. http://en.wikipedia.org/wiki/Karnofsky_score#Karnofsky_scoring
28. Chung K. Y., Saltz L. B.: Antibody-Based Therapies for Colorectal Cancer, The Oncologist 9/2005, str. 701 - 709
29. Leonard G. D., Wright M. A., Quinn M. G., Fioravanti S., Harold N., Schuler B., Thomas R. R., Grem J. L.: Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer, BMC Cancer 2005,
<http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16168057>

30. Hurwitz H.: New Combinations in Metastatic Colorectal Cancer: What Are Our Expectations?, *The Oncologist* 5/2005, str. 320 – 322

31. Venook A.: Critical Evaluation Of Current Treatements in Metastatic colorectal Cancer, *The Oncologist* 10/2005, str. 250 - 261