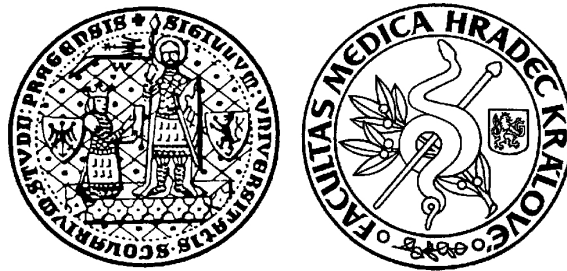


**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Prognostický vliv změny exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů  
léčených předoperační radiochemoterapií pro adenokarcinom rekta**

**Igor Richter**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program *Klinická onkologie a radioterapie***

**Hradec Králové**

**2014**

Disertační práce byla vypracována v rámci *kombinovaného* studia doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Igor Richter  
Onkologické oddělení  
Krajská nemocnice Liberec, a.s.  
Husova 10, 460 63 Liberec

Školitel: Doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D.  
Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice  
Víteňská 800, 140 59 Praha

Oponenti: Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.  
Radioterapeutická a onkologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha  
Šrobárová 1150/50, 100 34 Praha

Doc. RNDr. Pavol Matula, CSc.  
Oddělení radiační onkologie  
Východoslovenský onkologický ústav, a.s.  
Rastislavova 43, 041 91 Košice, SR

*Prostor pro doplnění místa konání a termínu obhajoby (4-6 cm k následujícímu textu) – doplní student po stanovení místa a termínu konání – před tiskem finálního počtu výtisků pro rozeslání.*

Tato práce vznikla za podpory Vědecké rady Krajské nemocnice Liberec VR 130304 a projektu PRVOUK P37/01

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie

## Obsah

|   |    |
|---|----|
| 1. Souhrn.....                              | 3  |
| 2. Summary.....                             | 4  |
| 3. Úvod do problematiky.....                | 4  |
| 4. Cíle práce.....                          | 5  |
| 5. Soubor pacientů a metodika.....          | 6  |
| 6. Výsledky.....                            | 8  |
| 7. Diskuze.....                             | 12 |
| 8. Závěr.....                               | 16 |
| 9. Seznam použité literatury.....           | 16 |
| 10. Přehled publikační činnosti autora..... | 22 |

### 1. Souhrn

**Cíl:** Cílem předkládané práce je zhodnocení vlivu předoperační radiochemoterapie na expresi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta.

**Pacienti a metody:** Celkem bylo hodnoceno 50 pacientů s adenokarcinomem rekta II. a III. klinického stádia. Byla aplikovaná dávka 44 Gy/22 frakcích zevní radioterapií, potenciace byla kapecitabinem 825 mg/m<sup>2</sup> ve dvou denních dávkách po celou dobu radioterapie. Chirurgický výkon byl indikován s odstupem 4-8 týdnů od ukončení radiochemoterapie. Exprese EGFR byla stanovena imunohistochemicky v endobiopsii a v chirurgickém resekátu.

**Výsledky:** Všech 50 pacientů podstoupilo po předoperační radiochemoterapii operační výkon. Downstaging byl popsán u 30 pacientů, z toho u 4 byla popsána kompletní patologická remise. U 25 pacientů byla popsána recidiva onemocnění. U 8 pacientů se objevila lokální recidiva, u 17 generalizace. Celkem zemřelo 21 pacientů. Zvýšení exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie bylo pozorováno u 12 pacientů. Bylo zjištěno statisticky významně kratší celkové přežití ( $p < 0,0001$ ) a statisticky významně kratší přežití bez známek recidivy ( $p < 0,0001$ ) u pacientů se zvýšenou expresí EGFR během předoperační radiochemoterapie ve srovnání s pacienty bez zvýšení exprese EGFR.

**Závěr:** Zvýšená exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta je spojena se statisticky významně kratším celkovým přežitím i přežitím bez známek recidivy.

## 2. Summary

*The prognostic significance of change of the epidermal growth factor receptor expression in patients with rectal adenocarcinoma treated with neoadjuvant radiochemotherapy.*

**Aim of the study:** The aim of this retrospective study was to determine the prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression changes during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer.

**Material and methods:** 50 patients with locally advanced rectal cancer were evaluated. All the patients were administered the total dose of 44 Gy. Capecitabine has been concomitantly administered in the dose 825 mg/m<sup>2</sup> in two daily oral administrations. Surgery was indicated 4-8 weeks from the chemoradiotherapy completion. EGFR expression in the pretreatment biopsies and in the resected specimens was assessed with immunohistochemistry.

**Results:** All of 50 patients received radiotherapy without interruption up to the total planned dose. In 30 patients sphincter-saving surgery was performed, 20 patients underwent amputation of the rectum. Downstaging was described in 30 patients. 4 patients have had complete pathologic remission. 26 patients have had partial remission, the disease was stable in 15 patients. Progression was reported in 5 patients. The median disease-free survival was 64.9 months, median overall survival was 76.4 months. Increased EGFR expression was found in 12 patients (26,1 %). A statistically significantly shorter overall survival ( $p < 0.0001$ ) and disease-free survival ( $p < 0.0001$ ) was found in patients with increased expression of EGFR compared with patients where no increase in the expression of EGFR during neoadjuvant chemoradiotherapy was observed.

**Conclusions:** The overexpression of EGFR during neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma associated with significant shorter overall survival and disease free survival.

## 3. Úvod do problematiky

Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. Adenokarcinom rekta představuje z tohoto počtu přibližně 30 %.

Základním postupem léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta je předoperační radiochemoterapie s následnou totální mesorektální excizí. Předoperační radiochemoterapie prokázala nižší výskyt lokálních recidiv a lepší profil toxicity než léčba adjuvantní [1]. Potenciace léčby 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem prokázala vyšší procento patologické kompletní

remise, nižší procento lokální recidivy než léčba samotnou radioterapií [2 - 5]. Celkové přežití nebylo ovlivněno, zřejmě v souvislosti s časnou subklinickou diseminací onemocnění již v době diagnózy [6]. Léčebné výsledky lokálně pokročilého karcinomu rekta nejsou stále uspokojivé.

S rozvojem molekulární biologie se proto hledají další prediktivní faktory na celkové léčebné výsledky. Mezi nejvýznamnější patří receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). U kolorektálního karcinomu je zvýšená exprese EGFR popsána v 60 – 80 % a je spojena s horší prognózou onemocnění [7-9]. Radiobiologické studie potvrdily EGFR kritickou úlohu cytoprotektivních a proliferativních reakcí nádorových buněk po ozáření. Indukované zvýšení exprese EGFR po radioterapii souvisí z akcelerovanou repopulací nádorových buněk [10, 11]. Zvýšení nádorové repopulace v průběhu radioterapie vede k obnově klonogenních nádorových buněk, čímž působí kontraproduktivně vůči samotné léčbě zářením [12 – 14]. Na podkladě výše zmíněných skutečností patří inhibice funkce EGFR v průběhu onkologické léčby mezi nejvíce studované postupy. Největšího rozšíření dosáhly monoklonální protilátky proti EGFR. Cetuximab a panitumumab patří mezi základní pilíře cílené léčby metastatického kolorektálního karcinomu [15 – 18]. V předoperační léčbě adenokarcinomu rekta proběhlo několik klinických prací, které hodnotily přínos monoklonálních protilátek proti EGFR v kombinaci s radiochemoterapií. Nejvíce dat je s cetuximabem. Průměrné procento patologické kompletní odpovědi (pCR) jako prediktoru celkového přežití bylo 10,7 [19 – 29]. Celkově ale procento patologické kompletní remise nepřesahovalo procento pCR samostatné radiochemoterapie [30, 31]. Na základě uvedených výsledků nebude zatím pravděpodobně možné výsledky léčby kombinací cetuximabu a chemoterapie v léčbě generalizovaného metastatického kolorektálního karcinomu nebo výsledky kombinace cetuximabu a radioterapie lokálně pokročilých karcinomů hlavy a krku převést do léčebných standardů lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta [32].

Hledají se proto další možnosti jak lépe individualizovat pacienty k léčbě inhibitory EGFR. Jednou z možností je studium dynamiky změny exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie. Cílem předkládané retrospektivní práce bylo zjistit prognostický vliv na změny exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta.

#### **4. Cíle práce**

Předkládaná disertační práce je retrospektivní studií 50 pacientů léčených předoperační radiochemoterapií na Onkologickém oddělení Krajské nemocnice Liberec, a.s. v letech 2005 až 2009.

Primárním cílem disertační práce bylo retrospektivní zhodnocení prognostického vlivu změny exprese receptoru pro epidermální růstový faktor porovnáním exprese EGFR v endobiopsii před zahájením léčby a exprese EGFR v chirurgickém resekátu po předoperační radiochemoterapii.

Dalším cílem bylo zhodnocení vlivu klinických parametrů na léčebné výsledky. Mezi hodnocené parametry bylo řazeno pohlaví, vstupní klinické stadium, lokalizace nádoru, histologický grade, patologické klinické stadium, dosažení léčebné odpovědi, vstupní koncentrace hemoglobinu a CEA.

## 5. Soubor pacientů a metodika

### *Soubor pacientů*

Od ledna 2005 do prosince 2009 bylo v rámci Onkologického oddělení Nemocnice Liberec léčeno celkem 59 pacientů předoperační radioterapií pro adenokarcinomu rekta s potenciací kapecitabinem. V rámci disertační práce bylo retrospektivně hodnoceno 50 pacientů: 34 mužů a 16 žen. Průměrný věk byl 61,4 roku (rozmezí 40-78 let). Devět pacientů nebylo hodnoceno pro nekompletní klinické a patologické údaje. Histologicky se jednalo o tubulární adenokarcinom u všech 50 pacientů. U 3 pacientů byla popsána mucinózní složka. Histologicky byl nádor dobře diferencovaný u 3 pacientů, středně diferencovaný u 38 pacientů a málo diferencovaný u 9 pacientů. Podle anatomické sublokalizace nádoru mělo 24 pacientů distální okraj tumoru uloženo do 5 cm, stejný počet pacientů mezi 5,1 a 10 cm. Distální okraj tumoru nad 10 cm byl popsán u 2 pacientů. Před zahájením předoperační radiochemoterapie bylo 28 pacientů ve II. klinickém stadiu a 22 pacientů ve III. klinickém stadiu dle TNM klasifikace. Medián vstupní koncentrace hemoglobinu byl 142,5 (79 – 166) g/l, medián vstupní koncentrace leukocytů byl 8,1 (3,5 – 13,5)  $10^9/l$ , medián vstupní koncentrace trombocytů 260 (146 – 440)  $10^9/l$ . Předoperační koncentrace CEA byla stanovena u 29 pacientů (58 % všech hodnocených pacientů). Medián předoperační koncentrace CEA byl 3,2 (0,5 – 377)  $\mu g/l$ . Jedenáct pacientů mělo předoperačně prokázanou elevaci CEA (37,9 % všech vyšetřených).

### *Léčba*

Pacienti byli léčeni konkomitantní předoperační radiochemoterapií. Zdrojem záření byl lineární urychlovač o energii 15 MeV (Electa Synergy, Electa Precise). Pacienti byli ozařováni 3D konformní radioterapií nebo technikou IMRT s využitím segmentovaných polí. Tvarování polí bylo s využitím multilamelového kolimátoru lineárního urychlovače. Pacienti byli plánováni k léčbě

zářením na jeden cílový objem zahrnující rektum s tumorem, mesorektum a spádové pánevní lymfatické uzliny. Byla aplikovaná dávka 44 Gy v normofrakcionačním režimu 2 Gy/den, 5x týdně. Konkomitantně byl podáván kapecitabin v dávce 825 mg/m<sup>2</sup> ve dvou denních perorálních aplikacích po celou dobu radioterapie, včetně víkendu. Chirurgický výkon byl indikován s odstupem 4-8 týdnů od ukončení radiochemoterapie.

### *Hodnocení léčebné odpovědi*

Po předoperační radiochemoterapii a operačním zákroku byl stanoven patologický staging podle TNM klasifikace. Léčební odpověď byla definována jako snížení patologického stadia ve srovnání s klinickým stadiem. Patologická kompletní remise byla definovaná jako absence nádorové tkáně v resekovaném materiálu. Stabilizace nemoci byla definovaná jako stejné klinické a patologické stadium. Progrese onemocnění bylo definováno jako vyšší patologické stadium než klinické stadium. R0 resekce byla definovaná jako odstranění celého nádoru s alespoň 1 mm čistými resekčními okraji, R1 resekce byla definovaná jako přítomnost pozitivního resekčního okraje zjištěného mikroskopicky. Resekce R2 byla definovaná jako přítomnost makroskopického rezidua tumoru po operaci.

### *Imunohistochemické stanovení exprese EGFR*

Zpracované parafinové bloky byly nakrájené mikrotomem na řezy o tloušťce 3 µm. Proběhla standardní deparafinace xylénem s následnou rehydratací. Následně proběhla proteolytická reakce tkáně po přidání protenázy K. Endogenní peroxidázová reakce byla inhibovaná aplikací 3% roztoku peroxidu vodíku. Tkáňové řezy byly následně inkubovány při pokojové teplotě s myší monoklonální protilátkou IgG1 proti EGFR. Monoklonální protilátka byla součástí komerčně dodávaného kitu (EGFR PharmDx<sup>TM</sup>, firma Dako, Dánsko). Vzorek byl dále inkubován cca 30 min se značeným HRP polymerem a dalších 10 minut s roztokem barviva DAB+. Posléze byly vzorky obarveny hematoxylinem. Jako negativní kontrola exprese EGFR byly použité kontrolní preparáty dodávané v komerčním kitu. Odečtení bylo provedeno ve světelném mikroskopu. Preparáty byly odečteny zkušeným patologem, který nebyl obeznámen s léčebnými výsledky pacientů. Hodnocení bylo semikvitatativní a byla hodnocena intenzita zbarvení minimálně 1% nádorových buněk: 0 = žádná, 1 = slabá, 2 = střední, 3 = silná. U pacientů byly hodnoceny jednak endobioptické nálezy před zahájením léčby, jednak chirurgické resekáty po předoperační radiochemoterapii a operačním řešení.

## *Statistická analýza*

Ke statistickému zhodnocení byl používán program Number Cruncher Statistical Systems NCSS 9 (Kaysville, Utah, USA). Celková doba přežití (OS) = doba od stanovení diagnózy po úmrtí nebo do dne poslední kontroly u přeživších. Přežití bez známek recidivy (DFS) = doba od operace do objevení recidivy nebo poslední kontroly u pacienta bez recidivy. Celkové přežití a přežití bez známek recidivy bylo vypočteno pomocí Kaplan-Meierovy analýzy. Při zhodnocení vlivu exprese EGFR na léčebné výsledky (OS, DFS) byl použit log-rank test. Při hodnocení celkového přežití a přežití bez známek recidivy za 3 a 5 let nebyly hodnoceny cenzorovaní pacienti s kratší dobou sledování než 3 nebo 5 let. Byla počítaná multivariační Coxova regresní analýza vlivu jednotlivých faktorů na celkové přežití a přežití bez známek recidivy. Všechny statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti  $\alpha = 0,05$ .

## **6. Výsledky**

Chirurgický výkon byl indikován u všech pacientů s odstupem 4-8 týdnů od ukončení předoperační radiochemoterapie. Medián doby mezi ukončením radiochemoterapie a operací byl 44 dnů (6,3 týdne). U 30 pacientů byl proveden svěrač šetřící výkon, 20 pacientů podstoupilo amputaci konečniku. Ani jeden pacient nebyl posouzen chirurgem jako inoperabilní. R0 resekce byla u 47 pacientů, mikroskopický pozitivní okraj byl popsán patologem u 3 pacientů. U žádného pacienta nebylo ponecháno chirurgem makroskopické reziduum. Podle patologické TNM klasifikace bylo po operaci v prvním klinickém stadiu 14 pacientů, ve druhém klinickém stadiu 24 pacientů, ve třetím klinickém stadiu 8 pacientů. U žádného pacienta nebyla popsána peroperačně generalizace onemocnění. Léčebná odpověď byla popsána u 30 pacientů. U 4 pacientů byla popsána patologická kompletní remise. Dvacetšest pacientů mělo parciální remisi, 15 pacientů mělo stabilizaci onemocnění. Progrese onemocnění byla popsána u 5 pacientů.

V době hodnocení (k 31.12.2013) byl medián follow up 51,3 měsíce. Zemřelo celkem 21 pacientů, žilo 29 pacientů. Medián celkového přežití činil 76,4 měsíce (95% CI: 57,3 – 76,9 měsíce). 5-ti leté celkové přežití bylo hodnoceno u 35 pacientů a činilo 48,57 %. 3leté přežití bylo hodnoceno u všech pacientů a představovalo 92 %. Recidiva se objevila celkem u 25 pacientů, 25 pacientů bylo bez známek recidivy. U 8 pacientů byla popsána lokální recidiva, generalizace onemocnění byla popsána u 17 pacientů. Nejčastějším místem výskytu metastáz byly játra (8 pacientů) a plíce (7 pacientů). 1 pacient měl metastatické postižení mozku, 1 pacient měl metastaticky postižené retroperitoneální lymfatické uzliny. Medián přežití bez známek recidivy



činil 64,9 měsíce (95% CI: 26,1 – 67,8 měsíce). 5-ti leté přežití bez známek recidivy bylo hodnoceno u 34 pacientů a činilo 32,35 %. 3leté přežití bylo hodnoceno u všech pacientů a představovalo 56 %.

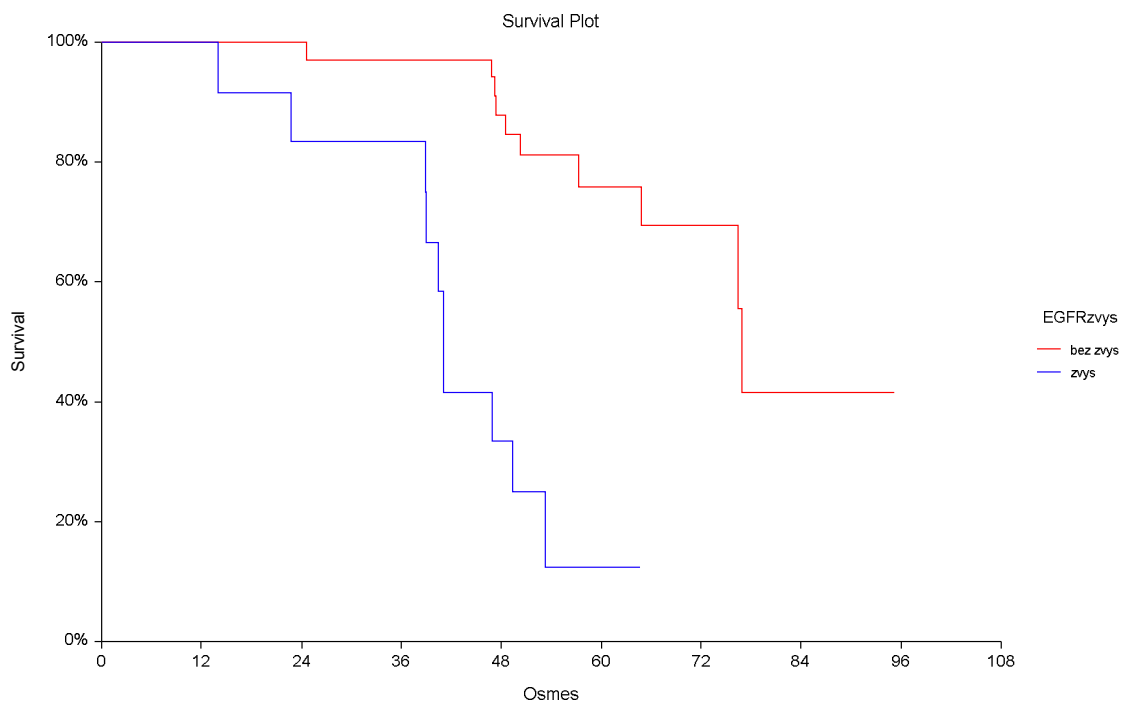
Expresie EGFR byla vyšetřena a zhodnocena u 50 pacientů v endobiopsii. V endobiopsii byla zjištěna exprese EGFR 1+ u 18 pacientů, EGFR 2+ u 5 pacientů a EGFR 3+ u 5 pacientů. Celkově byla zjištěna exprese EGFR u 28 pacientů. U 22 pacientů nebyla zjištěna exprese EGFR v endobiopsii. Nebyl pozorován statisticky významný prognostický vliv předoperační exprese EGFR na celkové přežití ( $p = 0,9676$ ). Medián celkové přežití u pacientů s expresí EGFR v endobiopsii činil 76,9 měsíce (95% CI 49,4 – 76,9 měsíce). Medián celkového přežití u pacientů bez exprese EGFR v endobiopsii činil 76,4 měsíce (95% CI 53,3 – 76,4 měsíce). Nebyl pozorován statisticky významný prognostický vliv předoperační exprese EGFR na přežití bez známek recidivy ( $p = 0,9837$ ). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů s expresí EGFR v endobiopsii činil 55,7 měsíce (95% CI 17,4 – 55,7 měsíce). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů bez exprese EGFR v endobiopsii činil 64,9 měsíce (95% CI 23,3 – 67,8 měsíce).

Expresie EGFR byla vyšetřena a zhodnocena u 46 pacientů v definitivním resektátu. U 4 pacientů nebyla exprese EGFR vyšetřena v resektátu, protože byla dosažena patologická kompletní remise po předoperační radiochemoterapii. V resektátu byla zjištěna exprese EGFR 1+ u 8 pacientů, EGFR 2+ u 11 pacientů a EGFR 3+ u 4 pacientů. Celkově byla zjištěna exprese EGFR u 23 pacientů. U 23 pacientů nebyla zjištěna exprese EGFR v resektátu. Byl zjištěn statisticky významný prognostický vliv exprese EGFR v resektátu po předoperační radiochemoterapii na celkové přežití ( $p = 0,001$ ). Medián celkové přežití u pacientů s expresí EGFR v resektátu činil 49,4 měsíce (95% CI 41,1 – 64,8 měsíce). Medián celkového přežití u pacientů bez exprese EGFR v resektátu činil 76,9 měsíce (95% CI 76,4 – 76,9 měsíce). Byl zjištěn statisticky významný prognostický vliv exprese EGFR v resektátu po předoperační radiochemoterapii na přežití bez známek recidivy ( $p = 0,0032$ ). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů s expresí EGFR v resektátu činil 23,3 měsíce (95% CI 13,7 – 34,8 měsíce). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů bez exprese EGFR v resektátu činil 67,8 měsíce (95% CI 55,7 – 67,8 měsíce).

V rámci hodnocení změny exprese EGFR bylo hodnoceno 46 pacientů. U 4 pacientů nebyla exprese EGFR vyšetřena v resektátu, protože byla dosažena patologická kompletní remise po předoperační radiochemoterapii. Zvýšení exprese EGFR bylo zjištěno u 12 pacientů. U 34 pacientů nebylo zvýšení exprese EGFR pozorováno (23 pacientů bez změny exprese EGFR, 11 pacientů s poklesem exprese EGFR). Byla zjištěna statisticky významně kratší doba celkového přežití u pacientů se zvýšením exprese EGFR ve srovnání s pacienty, kde nebylo pozorováno zvýšení exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie ( $p < 0,0001$ ). Medián celkového

přežití u pacientů se zvýšenou expresí EGFR činil 41,1 měsíce (95% CI 39,1 – 47,0 měsíce). Medián celkového přežití u pacientů bez zvýšení exprese EGFR činil 76,9 měsíce (95% CI 76,4 – 76,9 měsíce, obr. č. 1). Byla zjištěna statisticky významně kratší doba přežití bez známek recidivy u pacientů se zvýšením exprese EGFR ve srovnání s pacienty, kde nebylo pozorováno zvýšení exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie ( $p < 0,0001$ ). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů se zvýšení exprese EGFR činil 13,7 měsíce (95% CI 3,8 – 15,8 měsíce). Medián přežití bez známek recidivy u pacientů bez zvýšení exprese EGFR činil 67,8 měsíce (95% CI 55,7 – 67,8 měsíce, obr. č. 2).

Obr. č. 1. Vliv změny exprese EGFR na celkové přežití.



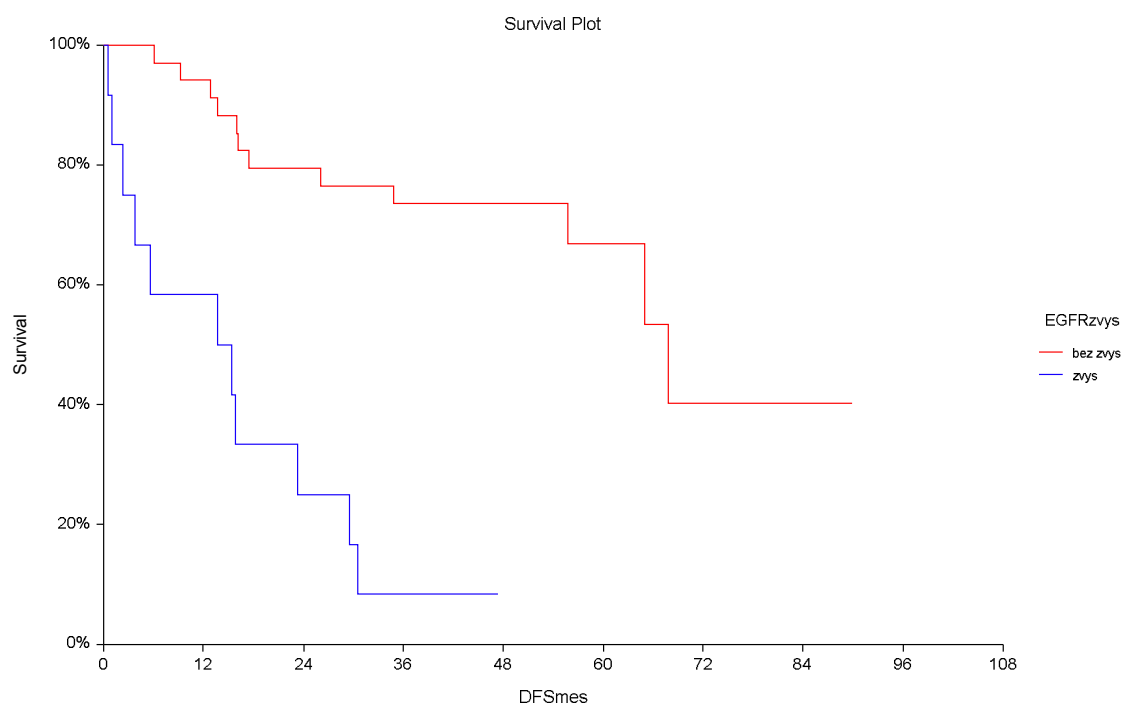
Osa X: Celkové přežití (měsíce)

Osa Y: Procento pacientů celkově přežívajících

Červená čára: EGFR bez zvýšení exprese

Modrá čára: EGFR se zvýšením exprese

Obr. č. 2. Vliv změny exprese EGFR na přežití bez známek recidivy.



Osa X: Přežití bez známek recidivy (měsíce)

Osa Y: Procento pacientů přežívajících bez známek recidivy

Červená čára: EGFR bez zvýšení exprese

Modrá čára: EGFR se zvýšením exprese

Pomocí Coxové regresní analýzy byly hodnoceny nezávislé prognostické faktory na celkové léčebné výsledky. Mezi významné prognostické faktory příznivě ovlivňující celkové přežití patřilo dosažení léčebné odpovědi po předoperační radiochemoterapii, ženské pohlaví, svěrač zachovávající operace. Jako významně negativní prognostický faktor celkového přežití patřila pozitivita exprese EGFR jednak v předoperační endobiopsii, jednak v definitivním resekátu. Nádorový grade, lokalizace tumoru, klinické stadium, patologické stadium, předoperační hodnoty hemoglobinu neprokázaly významný vliv na celkové přežití. Vliv CEA nebyl hodnocen pro menší počet vyšetřených pacientů.

Všech 50 pacientů absolvovalo radioterapii bez přerušení. Konkomitantní chemoterapii nedokončili z důvodu akutní toxicity 4 pacienti. Toxicita byla hodnocena podle škály EORTC/RTOG. Ani jeden pacient nebyl akutně hospitalizován z důvodu toxicity léčby. Ani jeden

pacient nezemřel na akutní toxicitu léčby. Při hodnocení nehematologické toxicity nebyl prokázán stupeň III nebo IV. Nejčastějším typem toxicity byla gastrointestinální toxicita, kde byl stupeň I a II pozorován u 28 pacientů. U 16 pacientů byla popsána nevolnost a zvracení. Genitourinární toxicita byla popsána u 25 pacientů, astenie byla pozorována u 17 pacientů. Hematologická toxicita byla celkově vyjádřena u 33 pacientů. Anémie stupně I byla zjištěna u 6 nemocných, stupně II u 9 nemocných, stupeň III byl vyjádřen u jednoho nemocného. Leukopénie stupně I byla zjištěna v 11 případech, stupně II byl u 2 nemocných. Jedna nemocná měla vyjádřenou trombocytopenii stupně II. Medián nadiru hemoglobinu byl 115, 5 g/l, nadiru leukocytů  $4,55 \cdot 10^9/l$ , nadiru trombocytů  $182,5 \cdot 10^9/l$ . Sekundární zhoubné onemocnění se vyskytlo u jedné pacientky, která na toto onemocnění zemřela. Diagnostikován byl maligní melanom s časnou diseminací. Melanom byl zjištěn v jiné lokalizaci, než byla aplikovaná dávka ozáření.

## 7. Diskuze

Mezi tradiční prognostické faktory karcinomu konečníku řadíme klinické stadium v době diagnózy (podle TNM klasifikace), radikalitu chirurgického výkonu, předoperační koncentraci CEA, nádorový grading, biologické vlastnosti nádoru (např. angioinvaze, mucinózní složku). V poslední době se hledají další prognostické i prediktivní faktory, hlavně s rozvojem poznání molekulární biologie. Jedním s nejvíce studovaných faktorů je receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Zvýšená exprese EGFR je podle klinických studií in vitro na maligních buňkách spojená s radiorezistencí [33]. Dřívější prezentované práce potvrdily, že indukované zvýšení exprese EGFR po radioterapii souvisí s akcelerovanou repulací nádorových buněk [10, 11]. Zvýšení nádorové repulace v průběhu radioterapie vede k obnově klonogenních nádorových buněk, čímž působí kontraproduktivně vůči samotné léčbě zářením [12 – 14]. U kolorektálního karcinomu je zvýšená exprese EGFR popsána v 60 – 80 % a je spojena s horší prognózou onemocnění [7 - 9]. Zvýšená exprese EGFR byla v klinických studiích spojena se zvýšeným výskytem lokálních recidiv, kratší dobou celkového přežití, kratší dobou přežití bez známek recidivy či vzniku vzdálených metastáz, nižším procentem patologické kompletní remise [34 - 41]. Jiné klinické práce ale nepotvrdily prognostický vliv zvýšené exprese EGFR na léčebné výsledky [42, 43]. Na podkladě uvedených skutečností je jedním z léčebných cílů inhibice EGFR. Monoklonální protilátky proti EGFR cetuximab a panitumumab prokázaly účinnost v léčbě metastatického karcinomu tlustého střeva a konečníku [15 - 18]. V současné době probíhají klinické studie převážně II. fáze, které hodnotí kombinaci cetuximabu a panitumumabu

s předoperační radiochemoterapií lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Více dat je v hodnocení cetuximabu. Jako cytostatika se v klinických studiích používal 5-FU, kapecitabin, oxaliplatin nebo irinotekan. Dávka radioterapie byla v rozmezí 45 – 50,4 Gy. Jako hlavní cíl bylo hodnocení patologické kompletní remise (pCR) jako prediktoru delšího celkového přežití a přežití bez známek recidivy [44 – 47]. V rámci hodnocení 11 klinických studií bylo ale celkové průměrné procento pCR jenom 10,7 % (0 – 25 %) [19 - 29]. Pro porovnání bylo procento pCR u samostatné radiochemoterapie v metanalýze klinických studií II. a III. fáze u 3157 pacientů 13.5 % [30]. K ozřejmění této skutečnosti bude nutné bližší porozumění vzájemné interakce mezi radioterapií, inhibitory EGFR a cytostatiky. Nyati a spolupracovníci ve své práci diskutují, zda by příčinou nemohla být suboptimální sekvence podávané léčby, která může vyústit spíše v antagonistický efekt než potenciační [48]. Bylo zjištěno, že EGFR inhibitory způsobují redistribuci buněčného cyklu blokadou v G1 fázi [49]. Po podání EGFR inhibitorů před aplikací cytostatické léčby dochází k zastavení buněčného cyklu v G1 fázi, což může mít vliv na zeslabení účinků následně podaných cytostatik s účinkem v dalších fázích buněčného cyklu. Právě cytostatika používaná v léčbě kolorektálního karcinomu (5-FU, oxaliplatin, irinotekan, kapecitabin) mají nejvíce zvýrazněný efekt na buněčný cyklus v S/G2/M fázi buněčného cyklu [21]. Další příčinou nižší patologické kompletní remise po předoperační radiochemoterapii v kombinaci s inhibitory EGFR může být snížení tumorové proliferace po aplikaci inhibitorů EGFR s následnou nižší odpovědí méně proliferujících buněk na ionizující záření [50]. Nádorové buňky taky mohou být primárně nebo sekundárně rezistentní k inhibitorům EGFR. Některé práce potvrdily, že po aplikaci inhibitorů EGFR dochází ke zvýšení exprese HER2 a HER3 receptorů, což jsou další receptory patřící do rodiny erb-B, podobně jako EGFR. Následně dochází k jejich vzájemné heterodimerizaci s EGFR. Výsledkem je aktivace signálních drah s následnou proliferací a antiapoptickým efektem [51, 52]. Podobně byla rezistence na inhibitory EGFR spojená se zvýšením signalizace VEGFR-1 a IGF-1R drah [53 - 55]. Podobně i zvýšená produkce ligandů EGFR po léčbě inhibitory může snižovat efekt této terapie. Zvýšená exprese zvláště TGF- $\alpha$  koreluje s horší prognózou různých typů zhoubných nádorů (karcinomy plic, tlustého střeva, vaječníků) [56]. U pacientů s metastatickým kolorektálním karcinodem léčených cetuximabem korelovala kratší doba přežití bez známek progresu se zvýšenou produkcí mRNA pro epiregulin a amfíregulin [57]. U pacientů s karcinodem rekta zvýšená exprese TGF- $\alpha$  po nasycovací dávce cetuximabu korelovala s nižším procentem léčebné odpovědi tumoru po léčbě cetuximabem a radiochemoterapií [58]. Rozdílné výsledky vlivu EGFR na léčebné výsledky v různých klinických studiích mohou souviset i s metodou stanovení exprese EGFR [8, 9, 34, 35, 41]. V předkládané disertační práci je exprese EGFR hodnocena semikvantitativně jako zhodnocení intenzity

imunohistochemického vyšetření nejméně u 1 % buněk. Podobně byla exprese EGFR hodnocena i v klinické práci hradeckých autorů [59]. Výše uvedené léčebné výsledky kombinace předoperační radiochemoterapie a inhibitorů EGFR zatím nejsou uspokojivé [19 - 29]. Podobně i využití antiEGFR terapie v adjuvantní léčbě zatím nepřineslo očekávané výsledky. Proběhla klinická studie III. fáze, která u 2686 pacientů hodnotila přínos podání cetuximabu k režimu FOLFOX v adjuvantní léčbě zhoubného nádoru tlustého střeva. Při mediánu sledování 28 měsíců nebyly prokázány lepší výsledky u pacientů léčených kombinací chemoterapie a cetuximabu [60]. Hledají se proto další možnosti jak lépe individualizovat pacienty k léčbě inhibitory EGFR. K identifikaci pacientů vhodných k potenciaci cetuximabem nebo dalších EGFR inhibitorů by mohlo pomoci studium dynamiky EGFR během předoperační radiochemoterapie [59, 61, 62]. Tato problematika byla i cílem předkládané disertační práce, která potvrdila svůj primární cíl a demonstrovala, že pacienti se zvýšenou expresí EGFR během předoperační radiochemoterapie prokázaly významně kratší dobu celkového přežití a přežití bez známek recidivy. V disertační práci byla prokázána zvýšená exprese EGFR u 12 pacientů, což tvořilo 26,1 % všech hodnocených pacientů. Tato skupina pacientů by mohla mít benefit z další terapie inhibitory EGFR po chirurgickém výkonu. Prospektivní studie by v budoucnu mohly využít nejen imunohistochemii ex vivo, ale i imunohistochemii in vivo s využitím PET EGFR, která by mohla hodnotit dynamiku exprese EGFR nejen před radiochemoterapií a po ní, ale i v průběhu radiochemoterapie s časným zařazeným antiEGFR terapie do léčebného algoritmu [63]. Lokální recidiva byla v hodnoceném souboru disertační práce pospaná u 8 pacientů, což představuje 16 % hodnocených pacientů. Klinická studie CAO/ARO/AIO-94 hodnotící předoperační radiochemoterapii ve srovnání s pooperační léčbou prokázala výskyt lokální recidivy při 11 letech sledování u 7,1 % pacientů [1]. Důvodem vyššího počtu lokálních recidiv v předkládaném souboru disertační práce mohlo být i neprovedení totální mesorektální excize u všech pacientů. Příčinou mohlo být i to, že část hodnocených pacientů byla operovaná v menším zdravotnickém pracovišti. Význam TME na vznik lokální recidivy byl jasně zdokumentován v klinických studiích [64, 65]. V dnešní době se jedná o standardní postup a je výraznou chybou totální mesorektální excizi neprovést. Při hodnocení pacientů v disertační práci byla generalizace onemocnění prokázána u 17 pacientů, což představuje 34 %. Příčinou je zřejmě vznik časně subklinické systémové diseminace již v době diagnózy [6]. Tuto hypotézu potvrdily i další klinické práce [2, 3, 66], ve kterých je nacházen přibližně stejný počet vzdálených metastáz (kolem 30 %). V předkládaném souboru 50 pacientů byla předoperační radiochemoterapie léčbou dobře tolerovatelnou. Nebylo zaznamenáno ani jedno úmrtí v souvislosti s léčbou. U 4 pacientů byla léčba kapecitabinem přerušena z důvodu hematologické toxicity. Ani u jediného pacienta nebyl popsán stupeň III nebo IV v rámci

hodnocení nehematologické toxicity. Nejčastějším typem byla gastrointestinální toxicita, což souvisí jednak s léčbou aplikovanou na oblast pánve, jednak s přítomností tumoru v konečniku. Mezi klinický obraz nádorového postižení konečniku patří častější nutkání na stolicí, krvácení z konečniku, přítomnost tenesmů. Právě tyto symptomy dominovaly v době předoperační radiochemoterapie. Ani jeden pacient nebyl akutně hospitalizován z důvodu toxicity léčby. Skutečnost, že nebyl popsán stupeň III nebo IV nehematologické toxicity by mohla souviset s menším počtem pacientů v souboru ve srovnání s počtem pacientů v klinických studiích [1]. V průběhu předoperační radioterapie karcinomu rekta, podobně jako i u jiných onkologických onemocnění léčených ozářeními, jsou pacienti léčení na Onkologickém oddělení Nemocnice Liberec pravidelně kontrolováni na ambulanci radioterapie podle léčebných standardů 1x týdně. Při objevení nežádoucích účinků léčby probíhá podpůrná terapie s cílem omezit výše zmíněné nežádoucí účinky nebo zabránit jejich zhoršení. Mezi nejčastěji aplikované léky patřily antiemetika, probiotika, léky proti průjmům, analgetika a jiné. Anémie byla korigovaná podáním krevní transfuze. I tato skutečnost mohla mít vliv na dobrou toleranci léčby, podobně jako důsledné poučení pacientů o rizicích léčby.

## 8. Závěr

Léčebným standardem lokálně pokročilého karcinomu rekta je předoperační radiochemoterapie následovaná operačním výkonem. Léčebné výsledky ale stále nejsou uspokojivé. Je proto vhodná další individualizace léčby za využití biomarkerů, kam řadíme i receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Předkládaná disertační práce retrospektivně hodnotila prognostický vliv změny exprese EGFR u 50 pacientů léčených předoperační radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta.

Primární cíl studie byl splněn. Práce prokázala významně kratší celkové přežití a přežití bez známek recidivy u pacientů se zvýšenou expresí EGFR po předoperační radiochemoterapii.

Práce dále prokázala významný prognostický vliv na celkové přežití a přežití bez známek recidivy u pacientů s pozitivitou EGFR v chirurgickém resekátu.

Disertační práce prokázala v multivariační regresní analýze prognostický vliv následujících nezávislých faktorů: pohlaví, downstaging, typ operace, pozitivita EGFR jednak v endobiopsii, jednak v resekátu.

Výsledky prognostického vlivu změny exprese EGFR během předoperační radiochemoterapie u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta by mohli přispět k identifikaci podskupiny pacientů, kteří by mohli mít benefit časného zařazení antiEGFR terapie do léčebného algoritmu.

## 9. Seznam použité literatury

1. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. *Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740
2. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. *Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer*. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. N Eng J Med 2006; 355: 1114-1123 Erratum in: N Engl J Med 2007; 357: 728
3. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. *Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorine in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203*. J Clin Oncol 2006; 24:4620-4625
4. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K et al. *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD006041



5. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. *Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial*. *Lancet Oncol* 2012; 13:579-588
6. De Caluwé L, van Nieuwenhove Y, Ceelen WP et al. *Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD006041
7. Steele RJ, Kelly P, Ellul B et al. *Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer*. *Br J Surg* 1990; 77:1352-1354
8. Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. *The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and MDR gene expression in colorectal cancer*. *Cancer* 1993; 71:2454-2460
9. Khorana AA, Ryan CK, Cox et al. *Vascular endothelial growth factor, CD68, and epidermal growth factor receptor expression and survival in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a role for the host response in prognosis*. *Cancer* 2003; 97:960-968
10. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B et al. *The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy*. *Acta Oncol* 1988; 27:131-146
11. Baumann M, Petersen C, Eichler W et al. *Mechanism of repopulation in experimental squamous cell carcinoma*. In: Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer F. *Progress in radiation-oncology*, vol.7. Bologna, Monduzzi; 2002, str. 417-422
12. Begg AC. *Prediction of repopulation rates and radiosensitivity in human tumours*. *Int J Radiat Biol* 1994; 65:103-108
13. Fowler JF. *Rapid repopulation in radiotherapy: a debate on mechanism. The phantom of tumor treatment-continually rapid proliferation inmasked*. *Radiother Oncol* 1991; 22:156-158
14. Schmitdt-Ullrich RK, Contessa JN, Dent P et al. *Molecular mechanism of radiation-induced accelerated repopulation*. *Radiat Oncol Investig* 1999; 7:321-330
15. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345
16. Van Cutsem E, Kohne CH, Láng I et al. *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorine as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: update analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status*. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-2019

17. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S et al. *Open label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer*. J Clin Oncol 2007; 25:1658-64.
18. Oliner KS, Douillard JY, Siena S et al. *Analysis of KRAS/NRAS and BRAF status in the phase III PRIME study of panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC)*. J Clin Oncol 2013; 31(Suppl):Abstract 3511
19. Chung KY, Minsky B, Schrag D et al. *Phase I trial of preoperative cetuximab with concurrent continuous infusion 5-fluorouracil and pelvic radiation in patients with locally regionally advanced rectal cancer*. J Clin Oncol 2006; 24 (18 suppl): Abstract 3560
20. Machiels JP, Sempoux C, Scalliet P et al. *Phase I/II study of preoperative cetuximab, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with rectal cancer*. Ann Oncol 2007; 18: 738-744
21. Rödel C, Arnold D, Hipp M et al. *Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1081-1086
22. Hofheinz RD, Horisberger K, Woernle C et al. *Phase I trial of cetuximab in combination with capecitabine, weekly irinotecan, and radiotherapy as neoadjuvant therapy for rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 1384 – 1390
23. Horisberger K, Treschl A, Mai S et al. *Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a Phase II MARGIT trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 1487-1493
24. Bertolini F, Chiara S, Bengala C et al. *Neoadjuvant treatment with single-agent cetuximab followed by 5-FU, cetuximab, and pelvic radiotherapy: a phase II study in locally advanced rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73: 466-472
25. Hong YS, Kim DY, Lee KS et al. *Phase II study of preoperative chemoradiation (CRT) with cetuximab, irinotecan and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer*. J Clin Oncol 2007; 25: 18S:174s (abstrakt 4045)
26. Cabebe EC, Kuo T, Koong M et al. *Phase I trial of preoperative cetuximab in combination with oxaliplatin, capecitabine, and radiation therapy for locally advanced rectal cancer*. J Clin Oncol 2008; 26 (suppl) abstrakt 15019
27. Eisterer WM, De Vries A, Oefner D et al. *Neoadjuvant chemoradiation therapy with capecitabine plus cetuximab and external beam radiotherapy in locally advanced rectal*

- cancer (LARC) ABCSG trial R03*. J Clin Oncol 2009; 27:15S(part I of II) 195s (abstract 4109)
28. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I et al. *Neoadjuvant cetuximab, capecitabine, and radiotherapy (RT) in locally advanced resectable rectal cancer: results of a phase II trial*. J Clin Oncol 2009; 27: (abstrakt e15029)
29. Kim SY, Hong YS, Kim DY et al. *Preoperative chemoradiation with cetuximab, irinotecan, and capecitabine in patients with locally advanced resectable rectal cancer: a multicenter phase II study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 677-683
30. Hartley A, Ho KF, McConkey C et al. *Pathological complete response following preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials*. Br J Radiol 2005; 78:934-938
31. Richter I, Dvořák J, Bartoš J. *Neoadjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor*. Klin Onkol 2014; 27:166-172
32. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. *Radiotherapy plus cetuximab for squamos-cell carcinoma of head and neck*. N Engl J Med 2006; 354:567-578.
33. Baumann M, Grégoire V. *Molecular-targeted agents for enhancing tumour response*, s. 287-300. In: Joiner M, van der Kogel A: Basic Clinical Radiobiology. 4th ed. London, Edward Arnold, 2009, 375 s
34. Azria D, Bibeau F, Barbier N et al. *Prognostic impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression on loco-regional recurrence after preoperative radiotherapy in rectal cancer*. BMC Cancer 2005; 5: 62
35. Shengjin L, Jae-Sung K, Jin-man K et al. *Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal-cancer patients treated with preoperative chemoradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 705-712
36. Giralt J, de las Heras M, Cerezo L et al. *The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy*. Radiother Oncol 2005; 74: 101-108
37. Kopp R, Rothbauer E, Ruge M et al. *Clinical implications of the EGF receptor ligand system for tumour progression and survival in gastrointestinal carcinomas: evidence for new therapeutic options*. Recent Results Cancer Res 2003; 162: 115-132
38. Li S, Kim JS, Kim JM et al. *Epidermal growth factor receptor as a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 1019-1028

39. Kim JS, Kim JM, Li S et al. *Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumour downstaging in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 195-200
40. Bertolini F, Bengala C, Losi L et al. *Prognostic and predictive value of baseline and post-treatment molecular marker expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 1455-68
41. Zlobec I, Vuong T, Compton CC et al. *Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete tumour response in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy*. Br J Cancer 2008; 98: 450-456
42. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F et al. *Prognostic role of EGFR gene copy number and KRAS mutation in patients with locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy*. Brit J of Canc 2010; 103: 1019-1024
43. Spindler KL, Nielsen JN, Lindebjerg J et al. *Prediction of response to chemoradiation in rectal cancer by a gene polymorphism in the epidermal growth factor receptor promoter region*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 500-504
44. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T et al. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. J Clin Oncol. 2005; 23: 8688-8696
45. Janjan NA, Crane C, Feig BW et al. *Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer*. Am J Clin Oncol. 2001; 24: 107-112
46. Janjan NA, Abbruzzese J, Pazdur R et al. *Prognostic implications of response to preoperative infusional chemoradiation in locally advanced rectal cancer*. Radiother Oncol. 1999; 51: 153-160
47. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. *Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data*. Lancet Oncol. 2010; 11: 835-844
48. Nyati MK, Morgan MA, Feng FY et al. *Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy*. Nat Rev Cancer 2006; 6: 876-885
49. Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G et al. *Mechanism of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva)*. Cancer Res 2005; 65: 3328-35

50. Rau B, Sturm I, Lage H et al. *Dynamic expression profile of p21WAF1/CIP1 and Ki-67 predicts survival in rectal carcinoma treated with preoperative radiochemotherapy.* J Clin Oncol 2003; 21: 3391-3401
51. Christensen JG, Schreck RE, Chan E et al. *High levels of HER-2 expression alter the ability of epidermal growth receptor (EGFR) family tyrosine kinase inhibitors to inhibit EGFR phosphorylation in vivo.* Clin Cancer Res 2001; 7: 4230-8
52. Wheeler DL, Huang S, Kruser TJ et al. *Mechanism of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members.* Oncogene 2008; 27: 3944-3956
53. Bianco R, Rosa R, Damiano V et al. *Vascular endothelial growth factor receptor – 1 contributes to resistance to anti-epidermal growth factor receptor drugs in human cancer cells.* Clin Cancer Res 2008; 14: 5069-5080
54. Chakravarti A, Loeffler JS, Dyson NJ et al. *Insulin-like growth factor receptor I mediates resistance to anti-epidermal growth factor receptor therapy in primary human glioblastoma cells through continued activation of phosphoinositide 3-kinase signaling.* Cancer Res 2002; 62: 200-207
55. Jones HE, Goddard L, Gee JM et al. *Insulin-like growth factor-I receptor signalling and acquired resistance to gefitinib (ZD 1839; Iressa) in human breast and prostate cancer cells.* Endocr Relat Cancer 2004; 11: 793-814
56. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F et al. *Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies.* Crit Rev Oncol Hematol 1995; 19: 183-232
57. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ et al. *Expression of epiregulin and K-ras status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab.* J Clin Oncol 2007; 25: 3230-3237
58. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen A et al. *Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer.* J Clin Oncol 2009; 27: 2751-2757
59. Dvořák J, Sitorová V, Ryška A et al. *The prognostic significance of changes of tumour epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma.* Strahlenther Onkol 2012; 10: 145-147
60. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. *Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorine with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomised trial.* JAMA 2012; 307:1383-1393.

61. Richter I, Dvořák J, Blüml A et al. *Vliv předoperační chemoradioterapie na změnu exprese receptoru pro epidermální růstový faktor u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta.* Klin Onkol 2014;27:361-366
62. Richter I, Dvořák J, Blüml A et al. *The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma.* Contemporary Oncology. Accepted 16.7.2014
63. Mishani E, Abourbeh G. *Cancer molecular imaging: radionuclide-based biomarkers of the epidermal growth factor receptor (EGFR).* Curr Top Med Chem 2007; 7: 1755-1772
64. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. *Swedish Rectal cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate.* J Clin Oncol 2005; 23: 5644-5650
65. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. *Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer.* N Engl J Med 2001; 345: 6386 - 6346
66. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. *Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer.* Br J Surg 2006; 93: 1215-1223

## 10. Přehled publikační činnosti autora

### I. Původní vědecké publikace v časopisech s impact faktorem

**Richter I**, Dvořák J, Blüml A, Urbanec M, Čermáková E, Bartoš J, Petera J. The prognostic significance of tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) expression change after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. Contemporary Oncology. Přijato 16. 7. 2014 (**IF 0,215**)

Dvořák J, Sitorova V, Ryska A, Sirak I, **Richter I**, Hatlova J, Ferko A, Melichar B, Petera J. The prognostic significance of changes of tumor epidermal growth factor receptor expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. Strahlenther Onkol 2012; 188: 833-838 (**IF 4,163**)

Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D, Filipová A, Ryška A, Melichar B, **Richter I**, Buka D, Mokřý S, Petera J. Primary cilia in gastrointestinal stromal tumors. *Neoplasma* 2014; 61:305-308 **(IF 1,574)**

## **II. Ostatní publikace v časopisech s impact faktorem**

**Richter I**, Sitorova V, Ryska A, Dvorak J, Sirak I, Hatlova J, Ferko A, Melichar B, Petera J: The prognostic significance of tumor EGFR expression after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal adenocarcinoma. 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 27.6.– 30.6. 2012, Barcelona, Španělsko. *Annals of Oncology* 2012; 23, Suppl. 4, iv90: P-0211 **(IF 6,425)**

**Richter I**, Petera J, Dvorak J, et al.: Brachytherapy of inoperable oesophageal carcinoma. 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 27.6.-30.6.2012, Barcelona, Spain. *Annals of Oncology* 2012; 23, Suppl. 4, iv35: P-0016 **(IF 6,425)**

## **III. Původní vědecké práce v časopisech bez IF**

**Richter I**, Dvořák J, Blüml A, Čermáková E, Bartoš J, Urbanec M, Sitorová V, Ryška A, Sirák I, Buka D, Ferko A, Melichar B, Petera J. Vliv předoperační chemoradioterapie na změnu exprese epidermálního růstového faktoru u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta. *Klin Onkol* 2014; 27:361-366

## **IV. Monografie, kapitoly v monografiích**

## **V. Ostatní publikace v časopisech bez IF**

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvatní chemoradioterapie karcinomu rekta v kombinaci s inhibitory receptoru pro růstový epidermální faktor. *Klin Onkol* 2014; 27:166 -172

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J. Neoadjuvatní léčba karcinomu rekta. *Onkologie* 2013; 7: 287-290

**Richter I**. K-ras mutace predikuje léčebnou odpověď panitumumabu v léčbě kolorektálního karcinomu. Referátový výběr z onkologie, číslo 1-2/2008, ročník 25, s. 91-92

**Richter I.** Kolorektální karcinom. Postgraduální medicína 2008; 10: 267-274

**Richter I,** Dvořák J. Farmakoterapie metastatického kolorektálního karcinomu – současné možnosti. Remedia 2011; 21: 42-48

Dvořák J, **Richter I,** Buka D et al. Chemoradioterapie lokálně pokročilých karcinomů rekta. Kolorektální karcinom 2013, Farmakoterapie suppl. 2013: 42-46

**Richter I,** Dvořák J, Hanušová Z et al. Kazuistika pacienta s karcinomem rekta, u kterého došlo ke kompletní klinické odpovědi jaterního postižení po systémové léčbě FOLFOX + cetuximab. Onkologie 2013; 7: 208-210

**Richter I,** Dvořák J, Bartoš J. Cabazitaxel v léčbě pacientů s metastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty. Farmakoterapie 2014; 5: 538-540

**Richter I,** Sochor M, Bartoš J. Paliativní chemoterapie a nové trendy systémové léčby nádorů močového měchýře. Ces Urol 2009; 13: 43-60

**Richter I.** Everolimus v léčbě metastazujícího karcinomu ledviny. Referátový výběr z onkologie. číslo 1-2/2009, ročník 26, s. 84

Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D, Mokřý J, **Richter I,** Filip S, Ryška A, Petera J: Primární řasinky a jejich biologické funkce. Onkologie 2011; 5: 234-238

**Richter I,** Dvořák J, Bartoš J et al. Neoadjuvantní terapie karcinomu slinivky břišní. Onkologie 2012: 28-30

**Richter I,** Bartoš J, Dvořák J: Doxorubicin hydrochlorid v léčbě metastatického karcinomu prsu. Acta Medicinæ 2012; Speciál: 46-48

Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D, Mokřý J, **Richter I,** Filip S, Ryška A, Petera J: Primární řasinky buněk kardiovaskulárního aparátu. Vnitř Lék 2012; 58: 938-942



Dvořák J, Dvořák Z, Sitorová V, Hadži Nikolov D, Mokřý J, **Richter I**, Filip S, Ryška A, Petera J: Primární řasinky buněk pojivové tkáně. Čes Revmatol 2012; 20: 170-174

**Richter I**, Dvořák J, Chalupa J et al. Taxany v léčbě karcinomu prsu. Remedia 2013; 23:205-2012

## **VI. Přednášky, plakátová sdělení na odborných setkáních**

Konopásek B, **Richter I**, Sedláčková E et al. Kdy ukončit nákladnou onkologickou léčbu? XXX. Brněnské onkologické dny. Brno, 11.5.-13.5.2006

Tesařová P, Příbylová O, Konopásek B, Barkmanová J, **Richter I**, Petruželka L. Projekt Eva 35. XXX. Brněnské onkologické dny. Brno, 11.5.-13.5.2006

**Richter I**. Užití růstových faktorů podle EORTC 2006. XXXI. Brněnské onkologické dny. Brno, 23.4.-25.4.2007

**Richter I**. Systémová terapie karcinomu močového měchýře. X. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 14.6.-16.6.2007

**Richter I**, Bartoš J. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. XXXII. Brněnské onkologické dny. Brno, 17.4.-19.4.2008

Macháňová M, Richter V, **Richter I**. IGRT jako podmínka hypofrakcionace radioterapie karcinomu prostaty. XXXII. Brněnské onkologické dny. Brno, 17.4.-19.4.2008

**Richter I**. Rozdíly v nežádoucích účincích inhibitorů aromatázy. XI. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 13.6.-15.6.2008

**Richter I**, Bartoš J. Kardiovaskulární toxicita inhibitorů aromatázy. XXXIII. Brněnské onkologické dny. Brno, 16.4.-18.4.2009

Macháňová M, **Richter I**, Cvejnová J et al. Ozáření celého prsu po prs zachovávající operaci, jednoznačnost a variabilita cílového objemu. XXXIII. Brněnské onkologické dny. Brno, 16.4.-18.4.2009

**Richter I**. Postavení radioterapie v léčbě maligního melanomu. XII. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 12.6.-14.6.2009

**Richter I**, Bartoš J. Systémová léčba her2 + karcinomu prsu. Onkoforum, SEKCAMA (Sekce pro karcinom prsu Slovenské onkologické společnosti). Bojnice. 12.9.2009

**Richter I**, Bartoš J. Kardiovaskulární toxicity hormonální léčby karcinomu prsu. XV. Dny profesora Vladimíra Staška. Praha, 9.4.2010

**Richter I**, Hejzlarová V, Chalupa J et al. Chemoterapie karcinomu prostaty. XXXIV. Brněnské onkologické dny. Brno, 22.4.-24.4.2010

Macháňová M, Hejzlarová V, **Richter I** et al. Moderní ozařovací techniky u karcinomu prsu se zaměřením na „step and shoot“ IMRT. XXXIV. Brněnské onkologické dny. Brno, 22.4.-24.4.2010

**Richter I**, Bartoš J. Chemoterapie metastatického karcinomu prsu. 15. Pracovní konference SEKCAMA. Bratislava, 6.5.-7.5.2010

**Richter I**. Radioterapie karcinomu slinivky břišní. XIII. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 11.6.-13.6.2010

**Richter I**. Neoadjuvantní a adjuvantní léčba karcinomu jícnu a žaludku. XIII. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 11.6.-13.6.2010

**Richter I**, Bartoš J. Neoadjuvantní léčba karcinomu slinivky břišní. XVI. Dny profesora Vladimíra Staška. Praha, 8.3-9.3.2011

**Richter I**, Bartoš J. Možnosti hormonální léčby metastatického karcinomu prsu. 16. Pracovní konference SEKCAMA. Bratislava, 14.4.-15.4.2011

**Richter I.** Hormonální léčba metastatického karcinomu prsu. XIV. ročník setkání Klubu mladých onkologů. Medlov, 17.6.-19.6.2011

Hejzlarová V, **Richter I**, Janečková L et al. Stanovení dávek v PTV a v kritických orgánech při ozařování nádorů v oblasti hlava a krk. 7. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 25.2.-26.2.2011

Dvorak J, Sitorova V, Hadzi Nikolov D, Mokry J, **Richter I**, Filip S, Ryska A, Petera J: Primary cilium - antenna-like structure on the surface of most mammalian cell types. J Phys Conf Ser 2011; 329: 012022

Dvořák J, Sitorová V, Ryška A, Sirák I, **Richter I**, Hátlová J, Melichar B, Petera J: Vliv předoperační radiochemoterapie na expresi EGFR adenokarcinomu rekta. 8. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 2.3.-3.3.2012

Dvořák J, Mokry J, Sitorová V, Hadzi Nikolov D, Ryška A, **Richter I**, Filip S, Petera J: Primary cilium - an underestimate organelle. Morphology 2012, 47th International Congress on Anatomy and 49th Lojda Symposium on Histochemistry, Hradec Králové, 9.9.-12.9.2012. Abstract book p.48

Dvořák J, Mokry J, Sitorová V, Hadzi Nikolov D, Ryška A, **Richter I**, Filip S, Petera J: Primární řasinky buněk epitelu ledvinných kanálek a karcinomu ledvin. 69-71. V: Abrahámová J: Vybrané otázky z onkologie XVI, Galén Praha; 2012, 121 s. 20. onkologicko-urologické sympozium. Policejní akademie ČR, Praha, 21.-22.11.2012

Dvořák J, Sitorová V, Hadzi Nikolov D, Ryška A, Melichar B, **Richter I**, Buka D, Mokry J, Filip S, Petera J: Primární řasinky buněk gastrointestinálních stromálních tumorů. B16. Onkologie 2012; 6 (SupplB.). ISSN 1803-5922. VIII. dny diagnostické, prediktivní a experimentální onkologie. 29.-30.11.2012, Olomouc

**Richter I**, Dvořák J., Urbanec M et al. Neoadjuvantní radioterapie v kombinaci s kapecitabinem v léčbě adenokarcinomu rekta. XXXVII. Brněnské onkologické dny. Brno, 18.4.-19.4.2013

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J: Taxany v léčbě karcinomu prsu. XXXVII. Brněnské onkologické dny. Brno 18. 4. - 19. 4. 2013

Dvořák J, Hadži Nikolov D, Sitorová V, Mokřý J, **Richter I**, Buka D, Filip S, Ryška A, Petera J: Primární řasinky buněk gastrointestinálního traktu. XVII. Hradecké gastroenterologické a hepatologické dny. Hradec Králové, 25.4.-26.4.2013

**Richter I**, Dvořák J., Urbanec M et al. Neoadjuvantní radioterapie v kombinaci s kapecitabinem v léčbě adenokarcinomu rekta. 9. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Nový Jičín, 21.6.-22.6.2013

Dvořák J, Sitorová V, Hadži Nikolov D, Ryška A, Melichar B, **Richter I**, Buka D, Mokřý J, Filip S, Petera J: Primary cilia in gastrointestinal stromal tumors. XXI. Cytoskeletal Club, Vranovská Ves, 15.5.-17.5.2013

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J et al. Taxany v léčbě karcinomu prsu. XX. Jihočeské onkologické dny. Český Krumlov, 17.10.-19.10.2013

Buka D, Sitorová V, Dvořák J, Čermáková E, Ryška A, **Richter I**, Sirák I, Hátlová J, Petera J: Prognostický význam survivinu u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro adenokarcinom rekta. 10. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 20.6.-21.6.2014

Buka D, Sitorová V, Dvořák J, Čermáková E, Ryška A, **Richter I**, Sirák I, Hátlová J, Petera J: Vliv předoperační radiochemoterapie na expresi VEGF adenokarcinomu rekta. 10. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 20.6.-21.6.2014

**Richter I**, Dvořák J, Urbanec M, Bluml A, Čermáková E, Bartoš J, Macháňová J, Petera: Prognostický vliv změny exprese EGFR u pacientů léčených předoperační chemoradioterapií pro lokálně pokročilý karcinom rekta. 10. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky. Hradec Králové, 20.6.-21.6.2014

Dvorak J, Hadzi Nikolov D, Filipova A, Ryska A, **Richter I**, Buka D, Melichar B, Mokry J, Filip S: Presence of primary cilia in stromal cells of small bowel and colorectal cancer. XXII. Cytoskeletal Club, Vranovská Ves, 21.5.-23.5.2014

**Richter I**, Dvořák J, Bartoš J: Význam topoizomerázy 2 alfa u karcinomu prsu. 19. Konference SEKCAMA 2014, 22.-23.5.2014, Bratislava

Dvořák J, Hadži Nikolov D, Filipová A, Ryška A, **Richter I**, Buka D, Melichar B, Mokřý J, Filip S: Primární řasinky stromálních buněk adenokarcinomu tenkého střeva a kolorekta. Biologické dny - Pokroky a výzvy současné nádorové biologie, Brno, 4.9.-5.9.2014

