

Současné názory na léčbu Hodgkinova lymfomu

Zdeněk Král

Interní hematoonkologická klinika FN Brno

Současná léčebná strategie u Hodgkinova lymfomu (HL) je založena na výsledcích randomizovaných studií. Na základě výsledků studií Německé Hodgkinovy skupiny (GHSG) je u prognosticky příznivých časných stadií HL doporučena terapie 2 cykly ABVD + 20 Gy IF-RT. U prognosticky nepříznivých časných stadií HL je doporučena terapie 2 cykly BEACOPP eskalovaný + 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT. U pokročilých stadií HL se vedle standardního postupu 8 cyklů chemoterapie ABVD stále více prosazuje intenzifikovaný režim eskalovaný BEACOPP. U relapsů nebo chemorezistentního HL na úvodní terapii je doporučena vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací krvetvorných buněk.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, relaps, autologní transplantace krvetvorných buněk.

Therapy in Hodgkin's lymphoma

Treatment strategy in Hodgkin's lymphoma (HL) is based on randomized trials. In the early favourable stages of HL is a standard combination of two chemotherapy cycles ABVD followed by 20 Gy involved field radiotherapy. In the early unfavourable stages of HL is a standard combination of four chemotherapy cycles followed by 30 Gy involved field radiotherapy (recommendation of German Hodgkin Study Group – GHSG). In the advanced stages of HL the achieved satisfactory results with eight chemotherapy cycles BEACOPP escalated. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation is the standard treatment for patients with relapsed or refractory HL.

Key words: Hodgkin lymphoma, high-dose therapy, autologous stem cell transplantation.

Onkologie 2010; 4(3): 154–158

Úvod

Hodgkinův lymfom (HL) představuje nádorové onemocnění lymfatické tkáně, které se vyznačuje ve většině případů velmi dobrou chemosenzitivitou. Patognomické pro HL jsou Reedové – Sternbergovy (RS) buňky vznikající z postgerminálních B-lymfocytů, které se staly nezávislé na regulaci buněk B-řady a unikly apoptóze (1). Nádorový infiltrát obsahuje většinou ne více jak 1 % RS buněk, zbytek je reaktivní tkáň tvořená nejčastěji malými lymfocyty, eosinofily, neutrofilů, histiocyty a plazmatickými buňkami (2).

Aktuální léčebná strategie je založena na rozdělení pacientů podle klinického stadia a přítomnosti rizikových faktorů na méně a více rizikové skupiny. Snaha o co nejpřesnější vymezení rizikových skupin vedla k hledání prognostických faktorů doplňujících poměrně hrubé rozdělení nemocných podle klinického stadia. Pro nemocné s HL platí, že dlouhodobě bez ohledu na klinické stadium přežívá asi 80–85 % nemocných. U lokalizovaných stadií I a IIA jsou výsledky ještě lepší, dlouhodobého přežití se dosahuje asi u 90 % nemocných. U pokročilých stadií při užití léčebného schématu ABVD, MOPP/ABVD nebo hybridu MOPP/ADV se dosahuje dlouhodobého přežití u 82 % nemocných (3).

Historicky první kurativní metodou v léčbě HL byla radioterapie (4). Od 70. let minulého století se však stále více prosazuje chemoterapie, která se postupně stala pro všechna klinická stadia základním léčebným postupem. U lokalizovaných

stadií je doplněna o radioterapii, u pokročilých stadií je rezervována zejména na rezidua nádorové tkáně po předchozí chemoterapii.

Cílem nových léčebných postupů u lokalizovaných stadií HL je při zachování výborných výsledků redukovat protinádorovou terapii, abychom tak co nejvíce předcházeli pozdním nežádoucím účinkům. U pokročilých stadií je snaha dosáhnout lepších výsledků naopak cestou další intenzifikace terapie.

Časná klinická stadia s příznivou prognózou

Do této skupiny se zahrnují nemocní s klinickým stadiem IA–IIB bez přítomnosti rizikových faktorů (RF). Velké pracovní skupiny vypracovaly na základě analýzy vlastních výsledků seznam RF u časných klinických stadií HL. V Evropě se nejvíce užívá RF stanovené GHSG (German Hodgkin Study Group) a GELA/EORTC (Groupe d'études

des lymphomes de l'Adulte/European organisation for Research and Treatment Cancer) (5, 6).

V zásadě panuje shoda napříč jednotlivými pracovními skupinami včetně amerických, že mezi RF patří velká mediastinální masa, vysoká sedimentace erytrocytů a počet postižených uzlinových oblastí (tabulka 1) (7, 8, 9).

Rozdělení nemocných podle rizikových faktorů a klinického stadia je uvedeno v tabulce 2.

Velkoobjemová radioterapie typu EF (extended field) byla po dlouhou dobu standardním postupem u nemocných s časnými stadii HL. Tímto léčebným postupem se dosahovalo více jak v 90 % kompletních remisí (CR) (10, 11, 12).

Nicméně, u 20–30 % nemocných došlo k recidivě HL (13). Dalším faktorem, který snižoval úspěšnost EF radioterapie (EF-RT) byl výskyt pozdních nežádoucích účinků léčby. Ozáření mediastina vedlo až k trojnásobnému zvýšení rizika výskytu infarktu myokardu a k postupnému

Tabulka 1. Rizikové faktory u lokalizovaných stadií HL dle GELA/EORTC, GHSG a ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

	GELA/EORTC	GHSG	ECOG
1.	Velká mediastinální masa (≥ 0,35 šíře hrudníku)	Velká mediastinální masa lymfomu (≥ 0,33 šíře hrudníku)	Velká mediastinální masa lymfomu průměr > 10 cm
2.	Věk 50 a více	Extranodální postižení	Věk 40 let a více
3.	FW > 50 mm/hod nebo B-symptomy	FW > 50 mm/hod FW > 30 mm/hod (+ B-symptomy)	Sedimentace erytrocytů/hod > 50
4.	4 a více postižených míst	3 a více postižených míst	4 a více postižených míst
			Histologický podtyp smíšená buněčnost a lymfocytární deplece

navyšování rizika sekundárních malignit, hlavně karcinomu prsu u mladých žen (14, 15).

Tyto nepříznivé výsledky vedly k úvaze redukovat pozdní toxicitu snížením dávky záření, při zachování vysokého léčebného účinku. Studie HD4 organizovaná GHSG v letech 1988–1994 porovnávala standardní dávku ozáření 40 Gy EF-RT s dávkou 30 Gy EF-RT+10 Gy IF-RT (involved field radioterapie). Celkem bylo ve studii randomizováno 367 nemocných, 97 % dosáhlo po úvodní terapii CR. Při mediánu sledování 7 let nebyl neprokázán signifikantní rozdíl v počtu recidiv a v celkovém přežití (16).

Ovlivnění počtu relapsů HL po léčbě EF-RT si kladla za cíl studie 3. generace Německé skupiny HD 7, která porovnávala 40 Gy EF-RT s kombinací 2 cykly ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) + 40 Gy EF-RT. Konečná analýza, publikována v roce 2007, prokázala signifikantně vyšší počet nemocných přežívajících při mediánu sledování 87 měsíců bez známek recidivy nebo progresu HL v rameni s kombinací chemoterapie a radioterapie, 67 % vs. 88 % (6). Také ostatní významné pracovní skupiny vytvářely nové chemoterapeutické protokoly s cílem snížit počet recidiv HL. K nejvýznamnějším patří protokol VBM (vinblastin, bleomycin a metotrexat) Stanfordské skupiny, VAPEC-B (vinkristin, adriamycin, prednison, etoposid, cyklofosfamid, bleomycin) skupiny z Manchesteru a EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin a prednison) EORTC skupiny. Všechna schémata v kombinaci s radioterapií vedla ke snížení počtu recidiv HL při zachování přibližně stejných výsledků celkového přežívání (17, 18, 19).

Přes pokusy o vytvoření nových chemoterapeutických protokolů zůstává jako standardní léčba užívaná na většině pracovištích schéma ABVD (tabulka 3). Tato léčebná kombinace byla vytvořena již začátkem 70. let dvacátého století a vyznačuje se vedle vysoké účinnosti i nízkou toxicitou. Ve srovnání s chemoterapií MOPP (mustargen, onkovin, prokarbazin a prednison) je méně leukemogenní a méně ovlivňuje fertilitu nemocných (20, 21, 22).

EORTC skupina užívá protokol ABVD až v léčbě intermediálních nebo pokročilých stadií HL, protokol VBM byl pro svoji vyšší toxicitu postupně opuštěn (23).

Snižování zejména pozdních toxických účinků terapie u nemocných s lokalizovanými stadii HL při zachování vysoké kurativní účinnosti si kladla za cíl 4. generace protokolů GHSG. Ve studii HD 10, probíhající v letech 1998–2002, byly porovnávány 2 vs. 4 cykly ABVD doplněné o IF-RT 30 nebo 20 Gy. Finální analýza výsledků při mediánu sledování 79 měsíců neprokázala

Tabulka 2. Rozdělení klinických stadií u HL podle GHSG

Časné stadium s příznivou prognózou	Stadium I a II bez jakéhokoliv rizikového faktoru
Časné stadium s nepříznivou prognózou	Stadium IA a IA s jakýmkoliv rizikovým faktorem, nebo stadium IIB s 3. či 4. rizikovým faktorem
Pokročilé stadium	Stadium IIB s 1. nebo s 2. rizikovým faktorem a dále klinická stadia III a IV

Tabulka 3. Schéma ABVD

ABVD	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	1 + 15
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	1 + 15
Vinblastin	6 mg/m ²	i. v.	1 + 15
DTIC (dakarbazin)	375 mg/m ²	i. v.	1 + 15
Cyklus se opakuje den 29			

signifikantní rozdíl v celkovém přežití (OS) a doby do selhání léčby (FFTF) mezi 2 a 4 cykly ABVD a mezi 20 nebo 30 Gy IF-RT, OS 96,6 % vs. 97,1 % a FFTF 91,1 % vs. 93,0 %. Německá skupina na základě uvedených výsledků proto považuje 2 cykly ABVD + 20 Gy IF-RT za standardní léčebný postup u nemocných s lokalizovaným stadiem HL bez přítomnosti negativních prognostických faktorů (24).

Aktivní protokol již 5. generace HD 13 užívá jako standardní léčbu 2 cykly ABVD + 30 Gy IF-RT. V dalších ramenech této randomizované studie je redukováno ABVD na ABV, AVD, AV vždy s kombinací IF-RT 30 Gy. Z dosavadních předběžných výsledků vyplývá, že v ramenech bez dakarbazinu (AV, ABV) dochází častěji k selhání terapie. Proto byla ramena neobsahující dakarbazin předčasně ukončena (informace GHSG pro aktivní účastníky studie HD13).

Skupina EORTC ve studii H8 prokázala, že u časných stadií HL s příznivou prognózou dosahuje lepších výsledků kombinace 3 cyklů chemoterapie MOPP-ABV +36–40 IF-RT než samotná radioterapie 40 Gy (subtotal nodal radiotherapy), s dlouhodobým přežitím 97 % versus 92 % nemocných (25).

Časná klinická stadia s nepříznivou prognózou

Cíl léčebných postupů u nemocných s časným klinickým stadiem HL s prokázaným RF je obdobný jako u předchozí skupiny. Po dlouhou dobu byl uznáván za standardní postup 4–6 cyklů chemoterapie MOPP nebo AVBD a následně EF-RT. Otázku velikosti ozařovacího pole a dávky chemoterapie řešily studie evropských pracovních skupin.

Zittun ve své studii porovnával po 3–6 cyklech MOPP rameno se 40 Gy EF-RT vs. 40 Gy IF-RT. Analýza výsledků 245 randomizovaných pacientů neprokázala rozdíl mezi jednotlivými rameny radioterapie (26).

Milánská skupina ve své studii randomizovala nemocné do ramene se 4 cykly ABVD + IF-RT vs. EF-RT. Také v této studii nebyl zjištěn rozdíl mezi výsledky FE-RT a IF-RT (27).

Se záměrem snížit počet relapsů HL a pozdních toxických účinků radioterapie probíhala současně s HD7 další studie 3. generace Německé skupiny- HD8. Jejím cílem bylo porovnat účinnost EF-RT a IF-RT. Nemocní byly léčeni 2 cykly COPP/ABVD (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison, adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin) a následně randomizováni do ramene s 30 Gy EF-RT (+ 10 Gy Boost na bulky postižení) nebo do ramene s 30 Gy IF-RT (+ 10 Gy boost na bulky postižení). Analýza dosažených výsledků OS a FFTF, při mediánu sledování 55 měsíců u celkem 1 064 nemocných, neprokázala statisticky významný rozdíl, OS 98,5 % vs. 97,2 a FFTF 85,8 % vs. 84,2 % (28).

Na základě výsledků předchozích studií opustily velké pracovní skupiny techniku EF-RT, která byla v dalších generacích nahrazena IF-RT.

Ve studii HD11 probíhající v letech 1998–2002 byly porovnávány 4 cykly chemoterapie bazální BEACOPP (bleomycin, adriamycin, etoposid, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison) se 4 cykly ABVD. Po chemoterapii následovala IF-RT v dávce 20 nebo 30 Gy. Předběžná analýza porovnávající výsledky obou režimů prokázala srovnatelnou účinnost, ale také vyšší toxicitu režimu bazální BEACOPP (tabulka 4). Vzhledem k uvedeným výsledkům GHSG schéma bazální BEACOPP do další generace protokolů již nezařadila (setkání aktivních účastníků studie HD11, Kolín n. Rýnem, 9/2006).

Studie HD14 porovnává 4 cykly chemoterapie ABVD + 30 Gy IF-RT s experimentálním ramenem 2 × eskalovaný BEACOPP + 2 × ABVD + 30 Gy IF-RT. V pořadí již 3. analýza 1 010 nemocných po 3 letech sledování prokázala signifikantní rozdíl mezi standardní a intenzifikovanou léčbou, FFTF 90 % vs. 96 %. Na základě uvede-

ných výsledků GHSG doporučuje 2 × eskalovaný BEACOPP + 2 × ABVD + 30 Gy IF-RT jako nový standardní postup u nemocných s prognosticky nepříznivou lokalizovanou formou HL (29).

Pokročilá klinická stadia

První chemoterapií, která dokázala zvrátit fatální prognózu pokročilých stadií HL, byl režim MOPP vyvinutý De Vitou ve Spojených státech v 60. letech minulého století. V první publikaci použili autoři schéma MOPP v 6 cyklech u 43 nepředléčených nemocných. Výsledky byly velmi povzbudivé, celkové remise bylo dosaženo v 81 % a po 4 letech sledování přežívalo bez známky choroby celkem 47 % pacientů (30). Následující studie prokazovaly velmi dobré výsledky, dlouhodobého přežívání bylo dosaženo přibližně u 70 % nemocných s pokročilým stadiem HL (31, 32).

Schéma MOPP se tak po dlouhá léta užívalo v léčbě lokalizovaných i pokročilých stadií HL.

Vedle léčebných úspěchů se však při dlouhodobějším sledování nemocných stále více dostávala do popředí problematika toxických účinků režimu MOPP. U dlouhodobě přežívajících nemocných se začala objevovat ve zvýšeném počtu akutní leukemie a infertilita. Výsledky analýz prokazovaly zejména zvýšené riziko ne Hodgkinových lymfomů a akutní leukemie s absolutním rizikem 9 až 30 případů na 10 000 pacientů s HL za rok (33). Počátkem 70. let minulého století Milánská skupina pod vedením G. Bonadonny vyvinula nové léčebné schéma ABVD. Toto schéma neprokazovalo zkříženou rezistenci s MOPP, a tak bylo užíváno také u nemocných relabujících po MOPP (34).

Schéma ABVD se postupně začalo užívat jak u pokročilých, tak i u lokalizovaných stadií HL. Jeho další výhodou oproti režimu MOPP byla nižší akutní a zejména pozdní toxicita, kdy režim ABVD není asociován s vyšším výskytem akutní leukemie a infertilitou (35).

Dlouhodobé přežití nemocných s pokročilým stadiem HL po terapii ABVD se pohybovalo v rozmezí 80–90 % (3, 36, 37).

Na základě teorie Goldie & Coldman o rozvoji rezistence maligních nádorů bylo vytvořeno hybridní schéma MOPP/ABV a alternující režim MOPP-ABVD. V následujících letech bylo provedeno několik randomizovaných studií, které však při dlouhodobém sledování neprokázaly vyšší účinnost hybridního MOPP/ABV nebo alternujícího režimu MOPP-ABVD ve srovnání se samotným ABVD. Pro své přednosti oproti jiným režimům, především nízkou toxicitu, je kombinace ABVD stále součástí nových generací protokolů pro lokalizovaná i pokročilá stadia HL (3, 36, 37, 38, 39).

Vedení snahou zlepšit účinnost chemoterapie mnohé pracovní skupiny během následujících let vytvářely různé modifikace základních režimů MOPP a ABVD, nejčastěji užívané byly režimy COPP (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin a prednison) a ChlVPP (chlorambucil, vinblastin, prokarbazin a prednison). U žádného schématu však nebyla prokázána vyšší účinnost (40, 41, 42).

Přes nesporné úspěchy obou základních režimů MOPP a ABVD byla u 30–40 % nemocných s pokročilým stadiem HL prokazována recidiva nebogrese onemocnění, což i přes záchrannou terapii zhoršovalo jejich šanci na dosažení dlouhodobé CR (37, 39, 40, 41, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

V roce 1988 kolektiv autorů ze Stanfordu vyvinul nové léčebné schéma označené Stanford V, s cílem zlepšit léčebné účinky a snížit akutní i pozdní toxicitu. Jedná se o intenzifikovaný 12 týdnů trvající léčebný režim, avšak s redukcí kumulativních dávek bleomycinu, doxorubicinu a mustargenu v porovnání s režimy ABVD nebo hybridním MOPP/ABV. Další změnou oproti ABVD je začlenění etoposidu, místo dakarbazinu, který byl zcela vynechán. Podobný léčebný postup, zkrácení léčebného schématu na 3 měsíce, již bylo v minulosti prezentováno skupinou z Vancouveru, která používala v léčbě difuzního velkobuněčného lymfomu režim MACOP-B (metotrexát, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prednison a bleomycin) (46).

Výsledky studie autorů ze Stanfordu na souboru 142 nemocných s lokálně extenzivní nebo celkově pokročilou chorobou jsou velmi povzbudivé. Při mediánu sledování 5,4 roku je FFP

(freedom from progression) 89 % a OS 96 %. Kritický pohled na uvedenou studii však ukazuje, že 32 % nemocných se prezentovalo jen lokálně pokročilou chorobou, klinické stadium I–II a 71 % nemocných nemělo žádný z negativních prognostických faktorů podle IPS (International Prognostic Score) (48, 49).

Pro pokročilá stadia byla v letech 1993–1998 otevřena randomizovaná studie HD9 (tabulka 7) s cílem zlepšit výsledky u nemocných s pokročilými stadii Hodgkinova lymfomu. Cesta k dosažení lepších výsledků byla založena na eskalaci dávek a na zkrácení časové periody mezi jednotlivými cykly chemoterapie. Německá skupina vytvořila nové léčebné schéma BEACOPP (tabulky 4 a 5), což je modifikace do té doby známého režimu COPP/ABVD, kde na místo dakarbazinu a vinblastinu byl přidán etoposid. Matematický model nádorového růstu předpokládal o 10–15 % vyšší účinnost nového léčebného schématu BEACOPP. Radioterapie byla indikována jen na místa vstupního bulky postižení (30 Gy) nebo na reziduální chorobu (40 Gy). Při desetiletém sledování byl zjištěn významný rozdíl mezi rameny COPP/ABVD a eskalovaný BEACOPP v OS (75 % vs. 86 %) a FTF (64 % vs. 82 %). Kromě akutní toxicity, která byla nejčastější v rameni eskalovaný BEACOPP, je také velmi pečlivě sledován výskyt sekundárních malignit. Po pětiletém sledování je nejvyšší výskyt sekundárních akutních leukemií nebo myelodysplastického syndromu v rameni s eskalovaným režimem BEACOPP (3 %), bazální BEACOPP (1,5 %) a COPP/ABVD (0,4 %). Celkový

Tabulka 4. Schéma BEACOPP bazální

BEACOPP bazální	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Cyklofosfamid	650 mg/m ²	i. v.	1
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	1
Etoposid	100 mg/m ²	i. v.	1–3
Prokarbazin	100 mg/m ²	p. o.	1–7
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	1–7
Vinkristin	1,4 mg/m ²	i. v.	8
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	8

Tabulka 5. Schéma BEACOPP eskalovaný

BEACOPP eskalovaný	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Cyklofosfamid	1 250 mg/m ²	i. v.	1
Adriamycin	35 mg/m ²	i. v.	1
Etoposid	200 mg/m ²	i. v.	1–3
Prokarbazin	100 mg/m ²	p. o.	1–7
Prednison	40 mg/m ²	p. o.	1–14
Vinkristin	1,4 mg/m ²	i. v.	8
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	8
G-CSF		s. c.	od dne 8

počet sekundárních malignit je v rameni COPP/ABVD, BEACOPP bazální a BEACOPP eskalovaný bylo 5,7 % vs. 6,6 % vs. 6,0 % (50, 51, 52, 53, 55).

Do konce roku 2009 byla otevřena 5. generace protokolů GHSG, kde se ve studii HD15 pro pokročilá stadia HL porovnávala ramena s 6 nebo 8 cyklech eskalovaný BEACOPP a dále rameno obsahující nový režim BEACOPP 14 (tabulka 6). Jedná se o intenzifikaci dávek v čase, kdy interval mezi jednotlivými cykly je z původních 3 týdnů zkrácen na 14 dní.

Dosavadní povzbudivé výsledky studie HD9 publikované Německou skupinou vedly k postupnému prosazení chemoterapie eskalovaný BEACOPP do studií ostatních velkých pracovních skupin.

EORTC ve spolupráci s GELA, Kanadskou, Australskou, Italskou a Španělskou skupinou otevřela studii porovnávací efekt ABVD vs. eskalovaný BEACOPP. Rameno A je převzaté z německého protokolu HD 12 a jedná se o 4 cykly BEACOPP eskalovaný + 4 cykly BEACOPP bazální. Rameno B je tvořeno 8 cykly ABVD.

Vysokodávkovaná terapie u HL

Vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací krvinek (ASCT) je dnes přijata za standardní léčbu nemocných s relapsem HL po úvodní léčbě nebo u chemorezistentního HL. Po úvodní terapii HL dosáhne dlouhodobé celkové remise přibližně 80–95 % nemocných. Pacienti s relapsem HL po předchozí polychemoterapii nebo s primárně rezistentní chorobou mají prognózu podstatně horší. Při užití konvenční chemoterapie a radioterapie je dosaženo dlouhodobé remise jen u 5 % až 20 % nemocných s relabujícím HL. Dvě randomizované studie, HD-R1 Německé skupiny a studie Britské skupiny, prokázaly signifikantní rozdíl v době do relapsu nebo progresu HL ve prospěch nemocných, léčených ASCT (56, 57). Také ostatní autoři prokazují, že se vysokodávkovaná chemoterapie s následnou ASCT prognózu zlepší, u relapsu se dosahuje dlouhodobého přežití přibližně u 50 % nemocných (58). U chemorezistentního HL, kdy se konvenční léčbou nedosáhlo delšího OS jak 5 let, dosahuje po ASCT dlouhodobé remise 26–36 % nemocných (59, 60). Další zvýšení intenzity terapie vedlo k tandemovým transplantacím, kdy v intervalu 1–3 měsíce nemocný podstoupil opakované podání vysoko-dávkované chemoterapie s následnou ASCT. Užití tandemové transplantace se jeví jako nadějně u rezistentních forem HL, kdy bylo dosaženo pětiletého přežití u 46 % nemocných (61, 62).

Alogenní transplantace jsou zatíženy zejména časnou potransplantační mortalitou (TRM),

Tabulka 6. Schéma BEACOPP 14

BEACOPP 14	Dávka	Způsob podání	Den aplikace
Cyklofosamid	650 mg/m ²	i. v.	1
Adriamycin	25 mg/m ²	i. v.	1
Etoposid	100 mg/m ²	i. v.	1–3
Prokarbazin	100 mg/m ²	p. o.	1–7
Prednison	80 mg/m ²	p. o.	1–7
Vinkristin	1,4 mg/m ²	i. v.	8
Bleomycin	10 mg/m ²	i. v.	8
G-CSF		s. c.	od dne 8

Tabulka 7. Studie HD9 Německé Hodgkin. skupiny

Rameno A	4 × COPP/ABVD
Rameno B	8 × BEACOPP basální
Rameno C	8 × BEACOPP eskalovaný

Radioterapie jen u vstupního bulky postižení nebo reziduálního tumoru

48–61 %. Jednou z možností, jak dosáhnout lepších výsledků, se jeví redukce intenzity přípravného režimu. Výsledky studií ale ukazují značný rozdíl v dlouhodobém přežívání nemocných 28–51 %, což je podle některých autorů způsobeno hlavně rozdílnými kritérii pro výběr nemocných do transplantačního programu (63, 64).

Nové léčebné postupy

Monoklonální protilátky anti CD 30 jsou v současné době předmětem klinických studií. Dosavadní zkušenosti ukazují, že je poměrně dobře tolerována a ve vazbě na monometylauristatin E u 86 % nemocných dokáže zredukovat nádorovou masu, ve 20 % navodit CR (65). Rituximab se jeví jako aktivní zejména na buňky obklopující vlastní nádorové RS buňky, jedinou výjimku tvoří histologický podtyp nodulární lymfocytární predominance, kde je znak CD20 přítomen přímo na nádorových buňkách (66).

Z dalších nových léků se bortezomib ukázal jako velmi málo aktivní u HL (67). Větší naděje jsou vkládány do lenalinomidu, který je však v současné době předmětem klinických studií fáze II u nemocných s HL, kteří nejsou vhodní k autologní transplantaci krvinek (68).

Literatura

1. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin's lymphoma. Adv Cancer Res. 2002; 84: 277–312.
2. Jaffe ES, Hartus NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumor of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2001: 351.
3. Duggan D, Petroni G, Johnson J, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. J Clin Oncol 2003; 21(4): 607–614.
4. Kaplan HS. Hodgkin's disease: biology, treatment, prognosis. Blood, 1981; 57: 813–822.

5. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964–1987. Blood, 1989; 73: 47–56.
6. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, and Dacarbazine Plus Extended-Field Radiotherapy Is superior to Radiotherapy Alone in Early Favourable Hodgkin's lymphoma: Final Results of the GHSG HD7 trial. J Clin Oncol 2007; 25(23): 3495–3502.
7. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol, 2007; 25(15): 2000–2005.
8. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favourable or unfavourable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). J Clin Oncol 2005; 23(1 Supplement): 6505.
9. Meyer RM, Gospodarowicz KM, Connors JM, et al. Randomized Comparison of ABVD Chemotherapy With a Strategy That Includes Radiation Therapy in Patients With Limited-Stage Hodgkin's Lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 2(3): 4634–4642.
10. Feltl D. Potřebujeme radioterapii v léčbě Hodgkinovy choroby? Klin. Onkol 2003; 16: 184–186.
11. Jones E, Mauch P. Limited radiation therapy for selected patients with stage IA and IIA Hodgkin's disease. Semin Radiation Oncol 1996; 6: 162–171.
12. Biti G, Cimino G, Bartoni C, et al. Extended-field radiotherapy is superior to MOPP chemotherapy of pathologic stage I–IIA Hodgkin's disease: eight-year update of an Italian prospective randomized study. J Clin Oncol 1992; 10: 378–382.
13. Kaplan HD. Hodgkin's disease. Harvard University Press, Cambridge 1980.
14. Hancock L, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA, 1993; 270: 1949–1955.
15. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA–IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. Blood. 1996; 87(9): 3625–3632.
16. Duhmke E, Franklin J, Preundschuh M, et al. Low-dose radiation is sufficient for the non involved extended-field treatment in favourable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. J Clin Oncol 2001; 19: 2905–2914.

17. Horning S, Hoppe RT, Hancock SL, et al. Vinblastine, bleomycine and methotrexate: an effective adjuvant in favourable Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1822–1831.
18. Radford JA, Copan RA, Ryder WDJ. Four weeks of neo-adjuvant chemotherapy significantly reduces the progression rate in patients treated with limited field radiotherapy for clinical stage IA/IIA Hodgkin's disease. Results of a randomized pilot study. *Ann Oncol* 1996; 7: 66.
19. Hagenbeek A, Carde P, Noordijk E, et al. Prognostic factor tailored treatment of early stage Hodgkin's disease. Results from a prospective randomized phase III clinical trial in 762 patients (H7 study). *Blood*, 1997; 90(Suppl): 2603.
20. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, et al. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986; 4: 830–837.
21. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, et al. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol* 1997; 20(4): 354–357.
22. Marmor D, Duyck F. Male reproductive potential after MOPP therapy for Hodgkin's disease: a long-term survey. *Andrologia*, 1995; 27(2): 99–106.
23. Bates NP, Williams MW, Vaughan HG, et al. Efficacy and toxicity of vinblastine, bleomycine, and methotrexate with involved-field radiotherapy in clinical stage IA and IIA Hodgkin's disease: A British national lymphoma Investigation pilot study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 288–296.
24. Engert A, Diehl V, Emeritus A, et al. Two Cycles of ABVD Followed by Involved Field radiotherapy with 20Gy Is the New Standard of care in the Treatment of Patients with Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD 10. *Blood* 2009; 114: 299, abst. 716.
25. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt J, et al. Chemotherapy plus Involved-Field Radiation in Early-Stage Hodgkin's Disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1916–1927.
26. Zittun R, Audebert A, Hoerni B, et al. Extended versus involved fields irradiation combined with MOPP chemotherapy in early clinical stages of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985; 3: 207–214.
27. Santoro A, Bonifante V, Viviani S, et al. Subtotal nodal (STNI) vs. Involved field (IFRT) irradiation after 4 cycles of ABVD in early stage Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 1271.
28. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601–3608.
29. Borchmann P, Engert A, Pluetschow A, et al. Dose-Intensified Combined Modality Treatment with 2 Cycles BEACOPP Escalated Followed by 2 Cycles of ABVD and IF-RT in Patients with Early Unfavourable Hodgkin lymphoma: An Analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD 14. *Blood* 2008; 112: 143, abst. 367.
30. Moxley JH III, De Vita VT, Brace K, et al. Intensive combination chemotherapy and X-irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 1967; 27: 1258–1263.
31. Jacobs C, Portlock C, Rosenberg S. Prednisone in MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br Med J*, 1976; 2: 1469–1471.
32. Devita VT Jr, Serpick AA, Karbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 1970; 73: 881–895.
33. Longo DL, Zouny RC, Wesley M, et al. Twenty years of MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986; 4: 1295–1306.
34. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazol carboximide versus MOPP. *Cancer*, 1975; 36: 252–259.
35. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, et al. Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1988; 318: 76–81.
36. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A, et al. Hodgkin's disease: the Milan Cancer Institute experience with MOPP and ABVD. *Recent Results Cancer Res.* 1989; 117: 169–174.
37. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 27–37.
38. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327(21): 1478–1484.
39. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematical model for relating the druha sensitivity of tumors to the spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*, 1979; 63: 1727–1733.
40. Connors JM, Klimko P, Adams G, et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy-comparison of MOPP/ABV hybrid regimen with alternating courses of MOPP and ABVD: A report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1638–1645.
41. Cullen MH, Start NSA, Woodroffe C, et al. CHLVP/PAB10E and radiotherapy in advanced stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1994; 12: 779–787.
42. Hancock BW, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, et al. LOPP alternating with EVAP is superior to LOPP alone in the initial treatment of advanced Hodgkin's disease: results of a British national Lymphoma Investigation trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1252–1258.
43. Longo DL, Duffey PL, DeVita VT Jr, et al. Treatment of advanced-stage Hodgkin's disease: alternating noncross-resistant MOPP/CABS is not superior to MOPP. *J Clin Oncol*, 1991; 9: 1409–1420.
44. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221–230.
45. Bonifante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15: 528–534.
46. Marková J, Kocová J, Malinová B, et al. Léčba Hodgkinovy choroby podle protokolu Německé studijní skupiny. Naše zkušenosti a výsledky. *Vnitř. Lék.*, 2000; 46(4): 225–231.
47. Marková J. Nové strategie v léčbě Hodgkinovy choroby (Studijní setkání Deutsche Hodgkin Lymphom Studien-gruppe, Kolín nad Rýnem, červen 1997. *Klin. Onkol.* 1998; 11: 99–100.
48. Klimko P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med*, 1985; 102: 596–602.
49. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al. Locally Extensive and Advanced Hodgkin's Disease: Mature Results of a Prospective Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 630–637.
50. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548–4554.
51. Diehl V, Franklin J, Pfreundshuh M, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348: 2386–2395.
52. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1997; 8: 143–148.
53. Tesech H, Diehl V, Nathan B, et al. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood*, 1998; 92: 4560–4567.
54. Diehl V, Franklin J, Haseclever D, et al. BEACOPP, a new dose-escalated and accelerated regiment, is at least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 126: 3810–3821.
55. Diehl V, Franklin J, Paulu U, et al. BEACOPP chemotherapy improves survival, and dose escalation further improves tumor control in advanced stage Hodgkin's disease: GHSG HD9 results. *Leuk Lymphoma*, 2001; 42(suppl 2): 16.
56. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–2071.
57. Linch DC, Golgstone AH, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993; 341: 1051–1054.
58. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1988; 339: 1506–1514.
59. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, et al. Effectiveness of high dose chemo-radiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 124: 645–652.
60. Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemorefractory Hodgkin lymphoma: The Seattle experience. *Cancer* 2008; 113: 1344–1350.
61. Fung HC, Stiff P, Schriber J, et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 594–600.
62. Brice P, Divine M, Simon D, et al. SFGM/GELA Study Group. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavourable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). *Ann Oncol* 1999; 10: 1485–1488.
63. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455–462.
64. Thomson KJ, Peggs KS, Smith P, et al. Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 765–770.
65. Younes A, Forero-Tores A, Bartlett NL, et al. Multiple complete responses in a phase 1 dose escalation study of the antibody-drug conjugate SGN-35 in patients with relapsed or refractory CD30-positive lymphomas. *Blood* 2008; 112: 370.
66. Oki Y, Pro B, Fayad LE, et al. Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2008; 112: 831–836.
67. Trelle S, Sezer O, Naumann R, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed Hodgkin's lymphoma: Results of a prematurely closed phase II study (NCT00148018). *Haematologica* 2007; 92: 568–569.
68. Younes A, Fanale M, Pro B, et al. A phase II study of a novel oral isotope-selective histone deacetylase (HDAC) inhibitor in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(18 suppl): 8000.

MUDr. Zdeněk Král, CSc.

*Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
zkralk@fnbrno.cz*

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

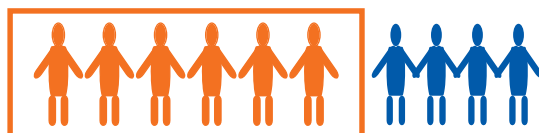
Merck Serono Oncology | *Combination is keyTM*

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



KRAS wt*

APLIKACE

- ↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
- ↑ PFS a OS^{1,2,3}
- ↑ počtu resekci⁴
- ↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



KRAS wt*

APLIKACE



↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
↑ PFS a OS^{1,2,3}
↑ počtu resekci⁴
↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušování léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2009. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. *Eur J Cancer Suppl* 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.
4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(1):38-47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck Pharma k.s.,
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

