

Stručná charakteristika najvýznamnejších publikácií.

Mego M, De Giorgi U, Hsu L, Andreopoulou E, Valero V, Dawood S, Handy B, Reuben JM, Cristofanilli, M. Circulating tumor cells and risk of venous thromboembolism in metastatic breast cancer patients *Br J Cancer*, 2009, **101**:1813-1816

Nádorové ochorenia sú rizikovým faktorom pre vznik venózneho tromboembolizmu (VTE). Cirkulujúce nádorové bunky (CTC) sú nezávislý prediktor prežitia u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka (MBC). Cieľom tejto štúdie bolo testovať hypotézu, že CTC sú asociované s rizikom VTE u pacientov MBC. Do retrospektívnej štúdie bolo zaradených 290 pacientov s MBC, liečených MD Anderson Cancer Center od januára 2004 do decembra 2007. Cirkulujúce nádorové bunky boli detekované prostredníctvom CellSearch systémom, pred zahajením novej línie liečby. Pri mediane sledovania 12,5 mesiacov, u 25 pacientov došlo k rozvoju VTE a 53 pacientov zomrelo. Kumulatívny výskyt trombózy počas 12 mesiacoch bol 8,5% (95% interval spoľahlivosti (CI) = 5,5%, 12,4%). Pacienti s $CTC \geq 1$ a ≥ 5 , mali vyšší výskyt VTE v porovnaní s pacientmi s $CTC = 0$ a $CTC < 5$ (12-mesačný odhad VTE, 11,7 a 11,6% vs 3 a 6,6%, $p = 0,006$ a $p = 0,076$). V multivariačnej analýze, pacienti s $CTC \geq 1$ mali riziko VTE 5,29 (95% CI = 1,58, 17,7, $P = 0,007$) v porovnaní s pacientmi bez CTC. Tieto výsledky naznačujú, že u pacientov s MBC, prítomnosť CTC v krvi je spojená so zvýšeným rizikom VTE. Títo pacienti by mali byť monitorované pre riziko vzniku VTE. Na základe uvedenej štúdie bola iniciovaná prospektívna štúdia, ktorej cieľom je zistiť asociáciu medzi CTC, koagulačnými faktormi a rizikom VTE u pacientov s MBC.

Mego M, De Giorgi U, Hsu L, Ueno N, Valero V, Andreopoulou E, Kau SW, Reuben JM, Cristofanilli M. Circulating Tumour Cells In Metastatic Inflammatory Breast Cancer. *Annals of Oncology*, 2009, **20**: 1824–1828

Inflamatórny karcinóm prsníka (IBC) je najagresívnejšou formou rakoviny prsníka. Cirkulujúce nádorové bunky (CTC) sú nezávislým prognostickým faktorom u metastatického karcinómu prsníka. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť prognostický význam CTC u pacientov s metastatickým IBC. Do tejto retrospektívnej štúdie bolo

zaradených 42 pacientov s metastatickým IBC a 107 pacientov s non-IBC metastatickým karcinómom prsníka liečených 1 alebo 2 líniou chemoterapii od januára 2004 do decembra 2007 v MD Anderson Cancer Center. CTC boli detekované pomocou systému CellSearch pred podaním chemoterapie. Desať (23,8%) IBC pacientov oproti 48 (44,9%) non-IBC pacientov malo CTC ≥ 5 pred zahájením liečby. IBC pacienti mali nižší priemerný počet \pm SEM CTC ako non-IBC pacienti ($7,6 \pm 2,9$ vs. $34,2 \pm 9,1$, $P = 0,02$). Predpokladaný medián celkového prežívania bol 26,5 vs. 18,3 mesiaca ($p = 0,68$) u pacientov s IBC a 37,4 vs. 18,3 mesiaca ($p = 0,016$) u non-IBC pacientov s CTC < 5 vs. CTC ≥ 5 , respektívne. Táto štúdia ukázala, že pacienti s metastatickým IBC majú nižší počet CTC v porovnaní s metastatickými non-IBC pacientami. Prežívanie pacientov s metastatickým IBC s CTC < 5 CTC nebolo výrazne lepšie v porovnaní s pacientami s CTC ≥ 5 a poukazuje na obmedzený prognostický význam CTC u pacientov v s inflamatórnym karcinómom prsníka.

Mego M, Mani SA, Lee BN, Li C, Evans KW, Cohen EN, Gao H, Jackson SA, Giordano A, Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Lucci A, Reuben JM. Expression of epithelial-mesenchymal transition-inducing transcription factors in primary breast cancer: The effect of neoadjuvant therapy. *Int J Cancer*. 2011 Mar 8.

Epiteliálne nádorové bunky môžu prechádzať stavom premeny v rámci epiteliálne-mezenchymálneho prechodu (EMT) pred vstupom do periférneho obehu. Tým, že CTC podstúpi EMT, stráca epiteliálne markery a môže uniknúť detekcii konvenčnými metódami detekcie. Preto sme vykonali pilotnú štúdiu pomocou detekcie expresie transkripčných faktorov (TFs) asociovaných s EMT v periférnej krvi (PB) u pacientov s primárnym karcinómom prsníka (PBC). Celkovo 15,4% pacientov s PBC nadexprimovalo aspoň jeden z EMT TFs. Expresia akéhokoľvek EMT asociovaného TFs bola častejšie prítomná u pacientov s PBC ktorí boli liečení neoadjuvantnou chemoterapiou (NAT), oproti pacientom, ktorí nedostávali NAT ($p = 0,003$). Súčasne boli zistené v CTC u 7 z 38 (18,4%) pacientov pomocou metodiky CellSearch a u 15 z 42 (35,7%) pacientov metodikou AdnaTest™. Nepozorovali sme žiadny vzťah medzi prítomnosťou CTC mdetekovaných CellSearch alebo AdnaTest™ a našou metodikou.

Naše výsledky ukazujú, že CTC s fenotypom EMT sa môžu vyskytnúť v periférnej krvi u pacientov s PBC a NAT nie je schopná odstrániť CTC s EMT fenotypom.

Mego M, Mani SA, Cristofanilli M. Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer -clinical applications. Nat Rev Clin Oncol. 2010 Dec;7(12):693-701.

Metastaická kaskáda je séria biologických procesov, ktoré umožňujú pohyb nádorových buniek z primárneho miesta na väčšiu vzdialenosť a vznik metastáz. Cirkulujúce nádorové bunky (CTC) hrajú zásadnú úlohu pri diseminácii nádoru. Úloha CTC pri zlyhaní liečby a progresie ochorenia možno vysvetliť ich vzťahom k biologickým procesom, vrátane epiteliálno-mezenchymálneho prechodu (EMT) a procesu "self-seeding", definovaného ako reinfiltrácia primárneho nádoru alebo metastáz viac agresívnejšími klonmi CTC. CTC predstavujú jedinečnú a zároveň heterogénnu bunkovú populáciu s významnou prognostickou a prediktívnou hodnotou v určitých klinických situáciách. V tomto článku sme sa prvýkrát predstavili našu hypotézu o heterogenite cirkulujúcich nádorových buniek na základe exprese epiteliálnych a mezenchymálnych antigénov a ich možnej úlohe v šírení nádoru a progresii.

Mego M, De Giorgi U, Dawood S, Wang X, Valero V, Andreopoulou E, Handy B, Ueno NT, Reuben JM, Cristofanilli M. Characterization of metastatic breast cancer patients with nondetectable circulating tumor cells. Int J Cancer. 2011 Jul 15;129(2):417-23.

Cirkulujúce nádorové bunky (CTC) sú nezávislý prognostický faktor u metastatického karcinómu prsníka (MBC). Avšak, CTC sú nedetekovateľné u jednej tretiny pacientov. Cieľom tejto štúdie bolo zhodnotiť prognostické faktory u pacientov s MBC bez zistiteľných CTC. Pozorovali sme, že nedetekovateľné CTC pozitívne korelovali s výskytom mozgových metastáz (OR: 6,17, 95% CI = 2.14-17.79, p = 0,001), a nepriamo s prítomnosťou kostných metastáz (OR: 0,47; 95% CI = 0,27-0,80 , p = 0,01). Pozorovali sme, že pacienti bez zistiteľných CTC pred začiatkom novej liečby tvoria rôznorodú skupinu, s podstatne odlišnou prognózou. Ukázali sme, že niektoré dôležité vlastnosti metastáz sú asociované s nedetekovateľnými CTC u MBC.