



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Radioterapeutická a onkologická klinika 3.LF UK a FNKV

Petr Kořínek

**Výsledky kombinované léčby
u nemocných s karcinomem rekta**

**(léčených na Radioterapeutické a onkologické klinice
3.LF UK a FNKV Praha v letech 1998-2002)**

*Results of combination treatment in patients
with rectal cancer*

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Petr Kořínek

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Radioterapeutická a onkologická
klinika 3.LF UK a FNKV**

Datum a rok obhajoby: 21. 1. 2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 6. ledna 2009

Petr Kořínek

Poděkování

Na tomto místě bych rád především poděkoval paní přednostce Martině Kubecové a paní doktorce Markétě Šejdové za jejich trpělivost, ochotu, cenné rady a připomínky při vedení této diplomové práce.

Dále děkuji za poskytnutí informací z Národního onkologického registru MUDr. Barkmanové (NOR pro Prahu 4 a 10), MUDr. Otavové (NOR Benešov) a MUDr. Zugarové (NOR Kolín).

Za pomoc při statistickém zpracování RNDr. Bohumíru Procházkovi.

Za určení ekvivalentní biologické dávky Ing. Mgr. Pavle Buřičové.

Obsah

ÚVOD	6
1. KARCINOM REKTA - LITERÁRNÍ REŠERŠE	7
1.1 PATOGENEZE	7
1.2 KLINICKÝ OBRAZ	8
1.3 DIAGNOSTIKA A STAGING	8
1.4 TERAPIE	9
1.4.1 Předoperační radioterapie	10
1.4.2 Chirurgická léčba	10
1.4.3 Pooperační radioterapie	11
1.4.4 Chemoterapie	11
1.4.5 Biologická léčba	12
1.5 PROGNÓZA	12
1.6 POROVNÁNÍ OZAŘOVACÍCH PROTOKOLŮ KOMBINOVANÉ LÉČBY	12
2. SLEDOVANÝ SOUBOR, METODIKA, VÝSLEDKY	14
2.1 CELÝ SOUBOR	15
2.2 VÝSLEDKY KOMBINOVANÉ LÉČBY	16
2.2.1 Pohlaví a věk	16
2.2.2 Stadium	16
2.2.3 Morfologie nádoru a stupeň diferenciaci	17
2.2.4 Průměrná doba do zahájení RT	17
2.2.5 Způsob ozařování, průměrná délka ozařování	17
2.2.6 Průměrná délka do operace po ukončení RT	18
2.2.7 Rozsah operace	18
2.2.8 Akutní komplikace GIT	18
2.2.9 Pozdní komplikace GIT	18
2.2.10 Lokoregionální recidiva	19
2.2.11 Generalizace	19
2.2.12 Přežívání	19
ZÁVĚR	20
SOUHRN	22
SUMMARY	23
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	24
SEZNAM TABULEK A GRAFŮ	26
SEZNAM PŘÍLOH	26
PŘÍLOHY	38

Úvod

Kolorektální karcinom je problém všech civilizovaných zemí. Česká republika je bohužel ve výskytu těchto nádorů už více než deset let na prvních místech statistik, ze všech onkologických onemocnění představuje v naší zemi 13 – 14 %.(1) Ročně je zjištěno více než 7000 nových onemocnění a více než 6000 pacientů na tento nádor zemře. Je to nejčastěji se vyskytující zhoubný nádor gastrointestinálního traktu. Je druhým nejčastějším nádorem u mužů hned po nádoru prostaty a u žen po nádoru prsu.(2) Úmrtnost na kolorektální karcinom stoupá pomaleji než jeho incidence. Tento pozitivní trend je pravděpodobně způsoben zahájením screeningových programů. Mezinárodní klasifikace dělí tyto nádory podle anatomické lokalizace na karcinomy tračnicku (C18), společně pak uvádí nádory rektosigmoideálního spojení (C19) a zvláště nádory vlastního konečníku (C20).

1. Karcinom rekta - literární rešerše

1.1 Patogeneze

Nádor vychází z buněk střevní sliznice, která se trvale obměňuje. Intenzivní proliferace buněk je však za normálních okolností v rovnováze s jejich apoptózou. Porušení regulačních mechanismů má za následek postupnou změnu fenotypu buněk, která nakonec vyústí ve vznik novotvaru. Jedním z významných faktorů, který ovlivňuje mechanismus apoptózy, je protein APC, produkt stejnojmenného genu. Tento protein je lokalizován v bazální membráně buněk sliznice tlustého střeva a jeho exprese narůstá s migrací a diferenciací buněk směrem k vrcholům krypt. Dysfunkce tohoto proteinu na základě alterace genu APC se projeví selháním apoptózy. Buňky dále přežívají a proliferují, aniž se dostanou do terminálně diferencovaného stavu. Tato porucha může být prvním stupněm kaskády dalších změn. Na mutaci genu APC navazují další defekty genu DCC na chromosomu 18q a genu p53 na chromosomu 17p. S APC proteinem vchází do interakcí celá řada regulačních proteinů se vztahem k adhezi buněk, jako jsou β -catenin, γ -catenin, axin, conductin, EB1, hDLG a mikrotubulární proteiny. Patogenetický mechanismus je však nesporně složitější. Z metod sériové analýzy genové hybridizace (SAGE) a komparativní genové hybridizace (DNA microarrays) vyplývá, že rozdíly v genovém profilu a expresi mezi normální sliznicí a kolorektálním karcinomem vykazuje více než 500 genů.(1)

Z patogenetického hlediska lze rozeznávat několik typů kolorektálního karcinomu. Tzv. sporadické formy tvoří přes 80% všech případů. Bezprostřední příčinu, která může způsobit ztrátu funkce APC a iniciovat zmíněnou kaskádu, neznáme. Za rizikové faktory se však považují chronická zánětlivá onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), nedostatek vlákniny v potravě, nadbytek tuků a glycidů, výskyt kolorektálního karcinomu v rodině.(3)

U karcinomů vznikajících na podkladě familiární adenomatózní polypózy (FAP) jde o hereditární mutaci jedné alely genu APC a získanou mutaci druhé alely. Tím je usnadněn proces kancerogeneze. Mezi hereditární polypózní syndromy se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního karcinomu a malignit

jiných orgánů patří familiární juvenilní polypóza, Turcotův a Peutzův-Jeghersův syndrom.(3)

Na dědičném podkladě vzniká rovněž hereditární nepolypózní kolorektální karcinom neboli Lynchův syndrom. Toto onemocnění je sdruženo především defekty genů reparujících poškozenou DNA (tzv. mismatch repair genes). Mohou se uplatnit i geny kódující enzymy pro detoxikaci kancerogenů.(3)

1.2 Klinický obraz

Kolorektální karcinom má čas potřebný ke zdvojnásobení objemu asi 130 dní. Proto nejméně 5 let roste bezpříznakově. Během bezpříznakové fáze bývá diagnóza zpravidla stanovena pouze náhodným vyšetřením.(4)

U karcinomu rekta dominuje tzv. rektální syndrom, tj. tenezmy s následnou defekací krvavého hlenu nebo enterorhagií.(3) Nález jasně červené krve, buď zjištěné samostatně, či jako příměs na stolici, je velmi často nemocnými, ale i jejich lékaři na počátku onemocnění spojován s výskytem hemoroidů. Vzácněji jsou prvními příznaky tumorů rekta tlaky v konečniku, obštipace nebo alterace celkového stavu nemocného.(5)

1.3 Diagnostika a staging

U kolorektálního karcinomu má mimořádný význam pečlivá anamnéza včetně anamnézy rodinné. Jestliže se kolorektální karcinom vyskytl u příbuzného I. stupně (sourozenci, rodiče), nelze vyloučit možnou hereditární formu karcinomu. Jinak je v diagnostickém algoritmu na prvním místě důkladná palpace břicha a vyšetření per rectum. Velká část nádorů rekta je dostupná digitálním vyšetřením, které poskytne nenahraditelnou iniciální informaci o fixaci nádoru a často přispěje k rozhodnutí o zachování svěrače či nutnosti amputace celého konečniku. Tuto informaci pak samozřejmě doplní rektoskopie, popř. endorektální ultrasonografie, která může s velkou přesností určit stupeň invaze nádoru stěnou rekta. Karcinom tračnicku může odhalit irigografie, provedená dvojkontrastní technikou. Špatně provedená irigografie je však vyšetřením matoucím, protože může přinést klamně negativní nález. Klíčovou diagnostickou metodou je

kolonoskopické vyšetření po důkladném vyprázdnění střeva. Jeho hlavní výhodou je možnost odebrání bioptického vzorku k histologické verifikaci nádoru, která je nezbytná. Vždy je nutno doporučit pankoloskopii, tedy přehlédnutí celého kolona až do céka, a to i při nálezů patologického útvaru v distálních partiích střeva, protože nález vícečetných nádorů je velmi častý. U větších nádorových infiltrátů je nutné též CT vyšetření břicha a pánve a USG břicha k vyloučení jaterních metastáz. Vzhledem k tomu, že nádory v oblasti pánve mohou utlačovat močovody, je vhodné v některých případech provést též izotopovou nefrografii, event. intravenózní urografii nebo cystoskopii. U žen je nezbytné též gynekologické vyšetření. Obligátní součástí vyšetření je také rentgenové vyšetření plic. Scintigrafie skeletu je namístě jen u pokročilých nádorů.(1)

Z laboratorních vyšetření je nutné stanovení nádorových markerů (CEA, CA 19-9), aby byly získány výchozí hodnoty a mohlo být pak toto vyšetření využito pro monitorování efektu léčby a průběhu onemocnění. K cílené léčbě mohou přispět bližší informace z histopatologického a molekulárně biologického vyšetření. Důležitá je zejména informace o stupni diferenciaci nádoru, proliferační aktivitě, stupni cévní invaze a DNA ploidii.(1)

Z ostatních laboratorních nálezů bývá častá anémie, abnormální hodnoty jaterních enzymů, zejména vzestup alkalické fosfatázy, vyšší koncentrace α -globulinů.(1)

Staging může být určen až po operaci a histologickém vyšetření resekátu a odebraných mízních uzlin. Používá se klasifikace TNM (viz příloha č.1) nebo dělení na stadia podle Dukese.(1)

1.4 Terapie

V komplexní léčbě nádorů rekta má chirurgická léčba stále dominantní postavení, i když přínos radioterapie a chemoterapie je neoddiskutovatelný. (5) Karcinom konečníku se od karcinomu tlustého střeva odlišuje díky anatomickým poměrům malé pánve. Rektum naléhá na stěnu pánevní, tak dochází k rychlému přestupu maligních buněk do stěn malé pánve. Z toho plyne mnohem větší četnost lokoregionálních recidiv v oblasti malé pánve. Pravděpodobnost vzniku

místní recidivy lze zmenšit použitím předoperační nebo pooperační radioterapie. Karcinom rekta totiž na rozdíl od karcinomu tračnicku lze ozařovat, neboť aborální konec střeva je fixován oproti volnému a pohyblivému tračnicku a v ozařovaném poli již není velmi radiosenzitivní tenké střevo, proto kompletní léčba karcinomu rekta zahrnuje nejen chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapii, ale také předoperační nebo pooperační radioterapii.(4)

1.4.1 Předoperační radioterapie

Předoperační radioterapie je považována za vhodnou u velkých nádorů, T3, T4, tedy u neresekabilních nebo hraničně resekabilních nádorů. U nádorů menšího rozsahu není radioterapie nutná, není však chybou ji provést. (4) Lze použít standardní frakcionaci (s následnou operací za 4-6 týdnů) nebo akcelerovanou frakcionaci (s okamžitou operací ještě před rozvinutím postradiačních změn). Experimentálně se také zkouší radioterapie v hypoxii, která má zvýšit účinek záření na nádorové buňky při menším poškození normálních buněk.(1)

Hlavním důvodem pro provedení předoperační radioterapie je redukce četnosti extrapelvicových metastáz a pánevních recidiv, které mohou vzniknout na podkladě diseminace maligních buněk i při operaci. Druhým možným cílem radioterapie je usnadnění, popřípadě umožnění resekability voluminózních tumorů. Neméně významné je i zvýšení počtu resekčních, sfinkter zachovávajících operací u tumorů střední a dolní třetiny rekta po provedené radioterapii. Předoperačně jde o ozáření tkání dobře vaskularizovaných, kde radiosenzitivita adenokarcinomu rekta může snížit riziko diseminace maligního tumoru. Výhodou předoperační radioterapie je i malá pravděpodobnost pozdní postradiační enteritidy, protože předoperačně je tenké střevo zcela výjimečně fixováno v malé pánvi. Dalším argumentem podporujícím předoperační radioterapii je možnost redukce tumorózní masy primárního tumoru a metastáz v lymfatických uzlinách před operací.(5)

1.4.2 Chirurgická léčba

Dle možnosti se provádí resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce, abdominosakrální resekce). U nádorů, kde není sfinkter-zachovávající

operace možná (distální třetina rekta) se provádí abdominoperineální amputace. Nutná je vždy pánevní lymfadenektomie.

Lokální excize nádorů je možná pouze při dodržení následujících kritérií: nádor neprorůstá do svaloviny rekta, má maximální 3 cm v průměru a nezaujímá více než jednu třetinu obvodu rekta, nutně musí být pacient vyšetřen endosonograficky.(4)

1.4.3 Pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie se doporučuje u nádorů prorůstajících stěnou, při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami a při nejistotě o radikalitě operačního výkonu. Je vhodné, vyznačí-li chirurg zvláště rizikovou oblast kovovými svorkami pro přesnější cílení radioterapie.(1) Pooperační radioterapie a chemoterapie je indikována u pacientů, kteří neměli předoperační radioterapii a u nichž byl při operaci zjištěn větší rozsah nádoru než T2 nebo pozitivní pánevní lymfatické uzliny.(4)

1.4.4 Chemoterapie

Chemoterapie se používá jako adjuvantní či paliativní, ale také jako potenciace radioterapie. K léčbě lze použít monoterapii 5-fluorouracilem (5-FU) nebo kombinaci 5-fluorouracilu s leukovorinem (LV), která se považuje za „zlatý standard“. Lze použít i další cytostatika, např. irinotecan (Campto), oxaliplatinu (Eloxatin) nebo capecitabin (Xeloda). Jejich účinnost se zvyšuje zejména v kombinacích, z nichž nejúčinnější je kombinace FOLFOX (5-FU + LV + oxaliplatinu), FOLFIRI (5-FU + LV + irinotecan) nebo XELOX (xeloda + oxaliplatinu). O významu adjuvantní chemoterapie se řadu let diskutovalo. Přesvědčivé doklady o jejím významu se datují od zavedení kombinace 5-fluorouracilu s levamisolem. U nižších stadií nebyl význam adjuvantní chemoterapie spolehlivě doložen, avšak u stadia Dukes C adjuvantní chemoterapie významně zvyšuje procento pětiletého přežití. K adjuvanci lze použít uvedené kombinace. Dobré zkušenosti, zejména u starších nemocných, jsou i s monoterapií capecitabinem, která má relativně omezenou toxicitu a výhodu perorálního podávání.(3)

1.4.5 Biologická léčba

Tak jako u ostatních nádorových onemocnění je i u karcinomu rekta vyvíjena účinná biologická léčba, která doplňuje chemoterapii. Jedná se o monoklonální protilátky proti VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) a jeho receptoru. V klinické praxi se používá Bevacizumab či cetuximab v první linii léčby metastatického postižení v kombinaci s irinotekanem, 5-fluorouracilem a leukovorinem při zjištění pozitivivity EGFR. Podle výsledků randomizovaných klinických studií tyto léčebné postupy prodlužují přežití asi o 5 měsíců. Tato léčba je však ekonomicky náročná a je stále ve fázi klinického zkoušení, podávána prozatím na specializovaných pracovištích.(6)

1.5 Prognóza

Pětileté přežívání je v průměru 50%, neboť hlavně záleží na stadiu onemocnění (I. 85 %, II. 50-60 %, III. 25-35 %, IV. 5 %). Většina recidiv se objeví do dvou let po operaci (80-90 %). Je proto nutné aktivní vyhledávání a dispenzarizace operovaných pacientů.(7)

Při včas objevené recidivě onemocnění je ještě asi 30% lokálních recidiv a 25% jaterních metastáz potenciálně resektabilních. Chirurgicky neřešitelná je recidiva nádoru pánevního dna po Milesově operaci. Metastázy jaterní do počtu 3 - 4, pokud jsou v jednom laloku, lze odstranit resekci.(7)

1.6 Porovnání ozařovacích protokolů kombinované léčby

Výsledky metaanalýzy porovnávající účinnost krátkodobé (5 x 5 Gy) a dlouhodobé RT (1,8-2 Gy na frakci do celkové fyzikální dávky 45-55 Gy s či bez chemoterapie) provedené na Geisinger Cancer Institute v Pensylvánii.(9)

Klady krátkodobé RT spočívají ve snížení lokoregionálních recidiv a zlepšení přežívání pacientů. Tak k těmto závěrům vedlo několik prací, hodnotících krátkodobou RT vůči samostatnému chirurgickému výkonu publikovaných v 90 letech.(11,12,13) Autoři metaanalýzy však upozorňují na skutečnost, že tyto studie obsahují u sledované skupiny krátkodobé RT větší

počet časných stádií 30 % (stadium I, II), více proximálně uložených nádorů, častěji se objevující pozitivní okraj resekátu, vyšší podíl abdominoperineálních operací a nižší celkové přežití, než pacienti kteří jsou léčeni dlouhodobou neoadjuvantní chemoradioterapií. Dlouhodobá RT je spojena s významně vyšším výskytem akutních komplikací gastrointestinálního systému, zatímco u krátkodobé RT je častější výskyt pozdních komplikací gastrointestinálního systému.

Pro pacienty s distálně uloženým či pokročilým nádorem (T3/T4) jsou lepší výstupy léčby tam, kde byla použita dlouhodobá neoadjuvantní chemoradioterapie. Pozitivní vliv dlouhodobé RT je především spatřován ve snížení rozsahu operace a zvýšení tak počtu sfinkter záchovných operací.

Závěrem autoři dochází k užívání jednotlivých typů RT takto: v časných stádiích T2 lokalizovaných ve středních částích rekta (5 – 10 cm od anu) je možné považovat krátkodobou RT za efektivnější především pro snížení lokoregionálních recidiv, ale není považována za vhodnou volbu u stádií T3 a více pokročilých nálezů. U těchto stádií je lépe použít dlouhodobou RT, která v kombinaci s chemoterapií ještě více navýší počet R0 resekcí, navýší sfinkter záchovné operace, sníží počet lokoregionálních recidiv a především významně prodlouží přežití pacientů.

2. Sledovaný soubor, metodika, výsledky

V předkládané práci jsme sledovali 393 pacientů, kteří přišli nově s diagnózou C20 na Radioterapeutickou a onkologickou kliniku 3.LF UK a FNKV v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2002. Základním zdrojem pro sběr dat se tak stala veškerá dostupná dokumentace vedená na klinice a informace z Národního onkologického registru.

Ve sledovaném souboru jsme sledovali pohlaví; věk při příchodu na RTOK; jak byl pacient léčen (zda se jednalo o předoperační, pooperační nebo paliativní RT, viz 12 skupin uvedených níže); datum zahájení a ukončení RT; způsob RT (dávka na frakci, počet frakcí, dosaženou celkovou fyzikální dávku – dále jen CFD); datum a rozsah operace; z histologického vyšetření vyjmuté tkáně morfoloický typ nádoru, grading, staging, a pozitivitu okraje resekátu; zda byla RT potencionována chemoterapií či zda pacient absolvoval během sledování chemoterapii. Výskyt akutních a pozdních komplikací, jak z hlediska gastrointestinálního, tak uropoetického systému jsme hodnotili dle klasifikace komplikací uvedených v příloze č. 2.(10)

Pro hodnocení výstupů jsme sledovali, zda došlo k výskytu u daného jedince do pěti let k lokoregionální recidivě či ke generalizaci nádoru. K datu poslední návštěvy nebo k datu úmrtí jsme pak stanovili délku sledování pacienta. V případě smrti nás zajímala příčina úmrtí.

Jelikož se jedná o retrospektivní sledování nebylo vždy možné zachytit všechny sledované parametry u jednotlivých pacientů, proto v dalším textu při hodnocení jednotlivých výsledků léčby uvádíme četnost případů (N=), ze kterých mohla být stanovena.

Pacienti byli ve věku od 28 do 86 let při první návštěvě, jednalo se o 130 žen a 263 mužů. Věkovou distribuci uvádí graf č. 1. Pro srovnávání nabízíme absolutní celkový počet nově zachycených pacientů s diagnózou C20 v letech 1998 a 2002 na území ČR. (graf č. 2)(8)

2.1 Celý soubor

Celý soubor pacientů jsme rozdělili do dvanácti skupin. (tab.č. 1, tab.č. 2)

1. předoperační RT
2. pooperační RT
3. duplicitní nádory v době 5-ti let přežívání s pooperační RT
4. duplicitní nádory v době 5-ti let přežívání s předoperační RT
5. paliativní RT
6. léčba bez RT
7. neúplná dokumentace, pouze 1. návštěva
8. prvotně léčeni na jiném pracovišti, v jiném časovém období
(před rokem, před 5 lety atd.)
9. předoperační RT, přeřazené ze skupiny 1 pro různý způsob ozařování
10. předoperační RT, ale není datum operace
po ukončení ozařování o nich nemáme další záznam
11. odmítnutí operace pacientem
12. odeslán jinam, řešen na jiném pracovišti

skupina	ženy	muži	Celkem
1	53	121	174
2	18	28	46
3	1	3	4
4	1	8	9
5	15	28	43
6	8	12	20
7	5	5	10
8	10	8	18
9	8	16	24
10	6	18	24
11	2	11	13
12	3	5	8
Celkem	130	263	393

Tab. č. 1: Rozřazení do skupin
(v absolutních číslech)

skupina	ženy	muži	Celkem
1	13,49 %	30,79 %	44,27 %
2	4,58 %	7,12 %	11,70 %
3	0,25 %	0,76 %	1,02 %
4	0,25 %	2,04 %	2,29 %
5	3,82 %	7,12 %	10,94 %
6	2,04 %	3,05 %	5,09 %
7	1,27 %	1,27 %	2,54 %
8	2,54 %	2,04 %	4,58 %
9	2,04 %	4,07 %	6,11 %
10	1,53 %	4,58 %	6,11 %
11	0,51 %	2,80 %	3,31 %
12	0,76 %	1,27 %	2,04 %
Celkem	33,08 %	66,92 %	100,00 %

Tab. č. 2: Rozřazení do skupin
(procentuelní vyjádření)

Celkově tedy absolvovalo předoperační RT 231 (58,78 %), pooperační RT 50 (12,72 %) a paliativní léčbu 56 (14,25 %) pacientů. (N=393)

Pro zajímavost můžeme říci, že přibližně každý 13 pacient nově přicházející na RTOK přichází s diagnózou C20 a téměř každý 20 pacient na neoadjuvantní RT pro ca rekta.

2.2 Výsledky kombinované léčby

Pro sledování výsledků kombinované léčby se zaměříme pouze na skupinu 1 a 4, tj. (na 183 pacientů). V této fázi jsme si vědomi, že bychom měli posuzovat také výsledky kombinované léčby u skupiny 9 a 10. Do skupiny 9 jsme byli nuceni zařadit pacienty, kteří byli původně ve skupině 1, pro jejich značnou nesourodost průběhu předoperačního ozařování (tab.č. 4). U skupiny 10 nemáme potřebné minimum údajů o průběhu léčby (především neznáme datum operace, její radikalitu, TNM klasifikaci, atd.). Víme pouze, že tito pacienti absolvovali předoperační ozařování, avšak po ukončení ozařování o nich nemáme další záznam.

2.2.1 Pohlaví a věk

Celkový počet sledovaných jedinců je 183, z toho 54 žen a 129 mužů, ve věku od 28 do 86 let. Věkovou distribuci uvádí graf č. 3.

2.2.2 Stadium

Pro stanovení stadia jsme vycházeli z TNM klasifikace nádoru dle histologického stanovení – tedy z ypT, ypN a M byl hodnocen z předoperačního stagingu (UZ, RTG srdce+plíce, popřípadě CT) či podle peroperačním nálezu jaterních metastáz.

Stadium 0 u 5 (3,5 %), stadium I u 57 (39,86 %), stadium II u 41 (28,67 %), stadium III u 29 (20,28 %) a stadium IV u 11 (7,69 %) pacientů (tab.č. 5). (N=143)

Jelikož nebyl nádor zcela zaklasifikován, především v nálezu N (ypNX) rozhodli jsme se vyhodnotit soubor také podle stanoveného ypT.

Stadium T0 u 6 (3,28 %), stadium T1 u 14 (7,65 %), stadium T2 u 60 (32,79 %), stadium T3 u 70 (38,25 %), stadium T4 u 9 (4,92 %) a stadium TX u 24 (13,11 %) pacientů. (N=183)

Zastoupení stadií (též stadium T) u jednotlivých způsobů ozařování se statisticky významně neliší a proto můžeme porovnat úspěšnost léčby jednotlivými způsoby ozařování – tedy ozařování do CFD 34,5 Gy proti 45 Gy.

Zastoupení jednotlivých stadií (či stadium T) ve věkových skupinách opět není statisticky významně odlišné graf č. 4.

2.2.3 Morfologie nádoru a stupeň diferenciacie

Morfologie a grading nádoru byl stanoven na příslušném patologickém oddělení po operaci z vyjmuté tkáně.(14) V těch případech, kdy se ukázalo během operace, že nebude možné provést radikální zákrok, vycházíme z bioptického předoperačního nálezu. Morfologický typ a grading je shrnut v tab.č. 6 a 7.

2.2.4 Průměrná doba do zahájení RT

Zajímalo nás kolik dní trvá než je zahájena neoadjuvantní RT od data vystavení chorobopisu. Průměrná doba do zahájení RT činí 19 dní (minimální 0 prakticky 2 dny, maximální délka 90 dní). 0 dní bylo v případech, kdy byla RT domluvena telefonicky a chorobopis byl tak vystaven v první den RT. U jedinců, kteří absolvovali RT do CFD 45 Gy, trvala 17 dní (min. 0; max. 79) a u jedinců, kteří absolvovali RT do CFD 34,5 Gy, trvala 26 dní (min. 2 ; max. 85).

2.2.5 Způsob ozařování, průměrná délka ozařování

Ozařování bylo prováděno těmito dvěma způsoby: RT 1,8 Gy v 25 frakcích do cílové fyzikální dávky 45 Gy (dále jen CFD₄₅) trvala v průměru 36 dní (min. 29 dní; max. 48 dní) a RT 2,3 Gy v 15 frakcích do cílové fyzikální dávky 34,5 Gy (dále jen CFD_{34,5}) trvala v průměru 22 dní (min. 19 dní; max. 32 dní) (graf č. 5).

dávka na frakci (v Gy)	počet frakcí	ložisková dávka či CFD (v Gy)	ekvivalentní biologická dávka k CFD (v Gy)	délka RT (dny)	počet
2,3	15	34,5	40	19-32	42
1,8	25	45	45	29-48	141

Tab. č. 3: Způsob neoadjuvantní terapie - ve sledovaném souboru

Na tomto místě je ještě třeba dodat, že RT byla potencována chemoterapií v 25 případech, z toho pouze jednou u skupiny CFD_{34,5}. Chemoterapie byla podána v průběhu 5-ti let u 50 % sledovaných z CFD_{34,5} a u 43,3 % ze skupiny

CFD₄₅ (N=183) Kdy tyto chemoterapie jsou z jedné třetiny reakcí na pooperační histologický nález a ze dvou třetin reagováním na recidivu či generalizaci.

2.2.6 Průměrná délka do operace po ukončení RT

Operace je doporučována po ukončení neoadjuvantní RT za 6-8 týdnů (42-56 dní). V námi sledované skupině pacientů je 41 dní (min. 21 dnů a max. 83 dní). (N=172) U 9 pacientů nebylo možno dohledat přesné datum operace. Průměrná doba do operace je u jednotlivých způsobů ozařování stejná.

2.2.7 Rozsah operace

Lokální excize byla provedena v počtu 3 (1,69 %), resekce rekta v 86 (48,59 %), amputace rekta v 79 (44,63 %) a inoperabilní nález byl v 9 (5,08 %) případech (tab.č. 8). (N=177) U pacientů ozařovaných CFD_{34,5} následovala v 54,8 % amputace rekta, naproti tomu ve skupině ozařovaných CFD₄₅ bylo 41,5 % amputací. Čím vyšší stupeň stádia tím byla operace radikálnější. (p=0,047) Pozitivní okraj resekátu či amputátu byl zachycen ve 3 případech z 165 hodnotitelných. Není statisticky významného rozdílu operace u způsobu ozařování.

2.2.8 Akutní komplikace GIT

Akutní komplikace I.stupně se vyskytly v celkem v 27,87 %; ve skupině RT s CFD_{34,5} v 52,38 % naproti tomu u 20,57 % jedinců ve skupině RT s CFD₄₅. V případě II.stupně to vypadalo takto: celkově nastalo v tomto stupni 43,17 % komplikací, 23,81 % u RT s CFD_{34,5} a 48,98 % u RT s CFD₄₅. III. stupeň komplikací se vyskytl velmi podobně v 7,10 % v jednotlivých způsobech ozařování (tab.č. 9). (N=183)

2.2.9 Pozdní komplikace GIT

Pozdní komplikace se vyskytly u 51,2 % jedinců. Komplikace I.stupně byly ve 23,08 % u skupiny ozařovaných CFD_{34,5}, u skupiny CFD₄₅ podobně 25,25 %. U II.stupně byl poměr 11,54 % komplikací ze skupiny RT s CFD_{34,5} k 19,19 % ze skupiny RT s CFD₄₅. III.stupeň má minimální rozdíl 7,69 %

(u CFD_{34,5}) a 6,06 % (u CFD₄₅). Pozdní komplikace IV.stupně se vyskytly pouze u 3,03 % pacientů s ozařováním do CFD₄₅ (tab.č. 10). (N=125)

2.2.10 Lokoregionální recidiva

Recidiva nastala u 18,6 % případů. U CFD_{34,5} v 21,51 % a u CFD₄₅ v 18,06 %. (tab.č. 11) (N=172) U resekci se lokoregionální recidiva vyskytla v 16,87 % a u abdominoperineálních operací v 24,32 %. (N=166) S vyšším stadiem přibývá statisticky významně počet recidiv. (graf č. 6)

2.2.11 Generalizace

Generalizovalo 23,12 % pacientů. Ve skupině CFD_{34,5} bylo 27,5 % generalizací, u CFD₄₅ nastalo 21,8 % generalizací. (tab.č. 12) (N=173) Nutno dodat, že u pěti případů byl nález operabilní, pacienti byli úspěšně odoperováni a dodnes žijí. U resekci došlo ke generalizaci v 22,89 % a při amputaci k 25,33 %. (N=167) S vyšším stadiem nabývá statisticky významně počet generalizací.

2.2.12 Přežívání

Přežívání pacientů jsme stanovili pomocí Kaplan-Meierovy křivky sestavené z parametrů délky sledování všech 183 pacientů a z celkového úmrtí, ale také z úmrtí na nádor. Z této křivky můžeme určit celkové přežití 5-ti let, které je 59,4 % (graf č. 7). Přežívání u jednotlivých stádií znázorňuje graf č. 8 (celkové přežití) a graf č. 9 (z úmrtí na nádor rekta) Ve stádiu 0 bylo sledováno 5 jedinců, z nichž dva zemřeli z jiných příčin (CMP, pneumonie), jeden na nádor rekta a dva žijí, toto zastoupení způsobilo pokles křivky stádia 0 pod stadium 2. Podobně jsme stanovili přežití vzhledem způsobu ozařování jak celkového úmrtí tak z úmrtí na nádor graf č. 10 a 11. Celkem přežilo pět let od příchodu na RTOK 54,3% pacientů ozařovaných CFD_{34,5} a 60,8 % pacientů ozařovaných CFD₄₅. Přežití 5-ti let stanovené z úmrtí na nádor u CFD_{34,5} je 56,8 % a u CFD₄₅ je 70,5 % (p=0,057). Detail ukazuje graf č. 11.

Závěr

V předkládané práci jsme sledovali výsledky kombinované léčby u karcinomu rekta u pacientů léčených na RTOK 3. LF UK a FNKV s příchodem v období od 1. 1. 1998 do 31. 12. 2002. Nejčastěji se nádor vyskytuje u mužů mezi 70 až 74 rokem života a u žen mezi 60 až 64 rokem života v našem sledovaném souboru. Incidence v ČR byla z období 1998–2002 u mužů nejčastěji v 65–69 letech a u žen 75–79 letech. Obecně jsou častěji postiženi muži než ženy. Proč je takový rozdíl u žen? V našem souboru máme pouze pacienty s neoadjuvantní RT, když se však podíváme na věkové zastoupení nově příchozích na RTOK je tento rozdíl mnohem menší, z toho bychom mohli usuzovat, že ženy jsou častěji léčeny jinou léčbou než neoadjuvantní RT. Ve věkových skupinách není významný rozdíl zastoupení jednotlivých stádií.

Pro možné zhodnocení jsme využili dostatečného počtu ozařovaných ve dvou skupinách pacientů s neoadjuvantní RT do celkové fyzikální dávky 34,5 Gy trvající v průměru 22 dní a neoadjuvantní RT do celkové fyzikální dávky 45 Gy trvající v průměru 36 dní. Průměrná délka do operace je u obou skupin stejná 40 dnů, což je přínosné pro porovnání výsledků těchto způsobů léčby.

Zastoupení jednotlivých stádií v námi sledovaném souboru je (Stadium I. 45 %, Stadium II. 32 %, Stadium III. 23 %), je však nutné upozornit, že zastoupení stádií u porovnávaných způsobů ozařování (CFD_{34,5} a CFD₄₅) není významně odlišné. Toto klesající rozložení stádií mohlo však v našem souboru zapříčinit bezvýznamnost rozdílu při hodnocení vztahu mezi způsobem ozařování a nastalou lokoregionální recidivou či generalizací, i když je zřejmé, že vyšší stádia mají významně vyšší počet lokálních recidiv i generalizací. Při porovnání s metaanalýzou (9) mají většinou při posuzování dlouhodobé RT rozložení stádií se stoupající tendencí k závažnějším stádiím a u krátkodobé RT je zastoupení ve stádiích přibližně třetinové.

Z hlediska následně provedených operací odpovídají naše výsledky závěru metaanalýzy (9). U skupiny CFD_{34,5} následovalo 54,8 % abdomino-perineálních výkonů zatímco u skupiny CFD₄₅ následovalo jen 41,5 % amputací rekta.

Při posuzování vztahu mezi akutními komplikacemi gastrointestinálního systému a stádii (včetně stádia T) nepřináší významné rozdíly. Porovnání akutních komplikací vůči způsobu ozařování však jisté známky projevuje. Rozhodně nemůžeme říci, že je významný rozdíl v akutních komplikacích, jako takových, ke stylům ozařování. Musíme se ale zaměřit na jednotlivá stádia. Ve stádiu I se nacházejí komplikace přibližně podílem půl na půl z CFD_{34,5} a CFD₄₅, ale je nutno upozornit, že tvoří 52 % všech akutních komplikacích vyskytujících se u CFD_{34,5}. U II. stupně je sedminásobně vyšší podíl komplikací z CFD₄₅ a zároveň 50 % všech komplikací u CFD₄₅ je právě II. stupně. U III. stádia je třikrát vyšší podíl u akutních komplikací u skupiny CFD₄₅, ačkoliv se vyskytnou u 7,1 % jedinců, jak ze skupiny CFD_{34,5} tak CFD₄₅. Z toho cítíme a považujeme za významný rozdíl nastalých akutních komplikací u skupiny pacientů ozařovaných způsobem CFD₄₅, kdy je častější vyšší stupeň akutních operací.

V hodnocení pozdních komplikací GIT systému se jeví, že není rozdíl při použití různého stylu ozařování. Není ani závažných rozdílů u vztahu mezi pozdní komplikací a stádiem (stádium T).

Hodnocení vztahu mezi CFD a recidivou či generalizací není statisticky významné, jak bylo uvedeno již výše. Když považujeme recidivu či generalizaci za progresi stavu, která u pacienta nastala, pak u CFD_{34,5} došlo k progresi ve 40 % a u CFD₄₅ k progresi v 32, 5 %. Opět statisticky nevýznamný rozdíl.

Celkové přežívání pacientů ozařovaných CFD_{34,5} nebo CFD₄₅ se statisticky významně neliší. Významnějšího závěru bylo dosaženo v porovnání přežití stanoveného z úmrtí na sledovanou diagnózu k provedenému způsobu ozařování, kdy jsme se dostali na 10 % hladinu významnosti ($p=0,057$). Mohli bychom tak říci, že by mohl být rozdíl v přežití u pacientů ze skupiny CFD_{34,5} proti CFD₄₅, jak naznačuje Kaplan – Meierova křivka. Pro ilustraci jsme stanovili z křivky přežití pěti let, které je 56,8 % u CFD_{34,5} a u CFD₄₅ je 70,5 %. Když uvážíme, že celková fyzikální dávka 34,5 Gy odpovídá 40 Gy a celková fyzikální dávka 45 Gy odpovídá 45 Gy, je tento možný rozdíl přežití rozhodně zajímavý. Určitě by tak bylo zajímavé sledovat rozdíly do budoucna.

Souhrn

Karcinom rekta je jedna z nejčastějších onkologických diagnóz v České republice. Retrospektivně hodnotíme výstupy léčby u pacientů předoperačně ozařovaných 2,3 Gy v 15 frakcích do celkové fyzikální dávky 34,5 Gy proti 1,8 Gy v 25 frakcích do celkové fyzikální dávky 45 Gy. Rozdíly nacházíme především ve zvýšeném počtu přežívajících pacientů, zvýšení počtu sfinkter zachovných operací a ve zvýšeném počtu akutních komplikací u předoperační radioterapie ložiskové dávky 45 Gy. Rozdíl v počtu lokálních recidiv a v generalizaci není signifikantní.

Summary

Rectal cancer is most frequent oncologic diagnosis in the Czech republic. This tumor is on the first position of gastrointestinal cancer. Results of combination treatment was executed comparison two different approaches using preoperative radiation to total dose 34,5 Gy in 15 fractions of 2,3 Gy per fraction and the more conventional preoperative radiation to total dose 45 Gy in 25 fractions of 1,8 Gy per fraction plus/minus with chemotherapy. The more conventional preoperative radiation has shown advantage in improving survival of patients, higher sfincter preservation rates, but this treatment has higher rates of reversible acute toxicity in grade 2 or 3. The local recurrence rate is not significant, because we have generally included a greater proportion of early stage tumor in study.

Seznam použité literatury

1. KLENER,P.,ŽALOUĐÍK,J. Nádory tlustého střeva a konečníku In KLENER,P. et.al. Klinická onkologie. 1.vyd. Praha : Galén a Karolinum, 2002, s. 57,406-413
2. Novotvary 2005. [on-line]. Praha : ÚZIS ČR a NOR ČR, 2005 [cit. 18.9.2008]. Dostupnost z www:
http://www.uzis.cz/download.php?ctg=10&mnu_id=5300&mnu_action=select
3. JIRÁSEK,V., KLENER,P. Nádory tlustého střeva In KLENER,P. et.al. *Vnitřní lékařství*. 3.vyd. Praha : Galén a Karolinum, 2006, s.617-620
4. VOKURKA,J. et.al. Kolorektální karcinom In ADAM,Z. et.al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 1.vyd. Praha : Grada, 2002, s. 83-96
5. VYSLOUŽIL,K., CWIERTKA,K. *Komplexní léčba nádorů rektu*. 1.vyd. Praha : Grada, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal Medicine* 2004;350:2335–42.
7. ANTOŠ,F. Nádory kolorekta In Zeman,M. et al. Speciální chirurgie. 2.vyd. Praha : Galén, 2006, s. 299-304
8. ÚZIS ČR: C20 - ZN konečníku - recta – Incidence věková struktura populace pacientů za období 1998-2002, Počet případů ve věkové kategorii [cit. 29.11. 2008] Dostupnost z www:
http://www.svod.cz/graph/?sessid=bc3a2ec5fdd7d557b7702c58c9ca330f&typ=vek&diag=C20&pohl=&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incmor=innc&vypocet=a&obdobi_od=1998&obdobi_do=2002&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=
9. Mohiuddin M, Marks J, Marks G. Management of rectal cancer: short- vs. long-course preoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:636-43.
10. Acute or Late Radiation Morbidity Scoring Criteria [on-line]. New Orleans: RTOG, 2008 [cit. 1.4.2008]. Dostupnost z <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>
11. Cedermark B, Johansson H, Rutqvist LE, Wilking N. The Stockholm I trial of preoperative short term radiotherapy in operable rectal carcinoma. A prospective

randomized trial. Stockholm Colorectal Cancer Study Group. *Cancer*. 1995;75:2269-75.

12. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 1997;336:980-7

13. Medical Research Council Reptal Cancer Working Party: Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348,1605-1610.

14. MANDYS, V. Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii. 3. vyd. Praha : ÚZIS ČR, 2004. 293 s. ISBN 80-7280-373-5

Seznam tabulek a grafů

Tab. č. 1: Rozřazení do skupin (v absolutních číslech)	15
Tab. č. 2: Rozřazení do skupin (procentuelní vyjádření)	15
Tab. č. 3: Způsob neoadjuvantní terapie	17
Tab. č. 4: Způsob ozařování ve skupině 9	27
Tab. č. 5: Zastoupení stádií v našem sledovaném souboru	27
Tab. č. 6: Morfologie a grading	28
Tab. č. 7: Morfologie a grading-legenda	28
Tab. č. 8: Typ operace v procentech	28
Tab. č. 9: Akutní komplikace GIT systému	29
Tab. č. 10: Pozdní komplikace GIT systému	29
Tab. č. 11: Lokální recidiva u způsobu ozařování	30
Tab. č. 12: Generalizace u způsobu ozařování	30
Tab. č. 13: Srovnání předoperační RT	31
Graf č. 1: Věkové rozložení všech léčených s dg.C20 na RTOK	32
Graf č. 2: Incidence v ČR v letech 1998-2002 – absolutní počty	32
Graf č. 3: Věkové rozložení pacientů s kombinovanou léčbou	33
Graf č. 4: Zastoupení stádií u věkových skupin	33
Graf č. 5: Průměrná délka ozařování	34
Graf č. 6: Počet lokálních recidiv u stádií a ložiskové dávky	34
Graf č. 7: Procento přežívajících v námi sledovaném souboru	35
Graf č. 8: Procento přežívajících vzhledem ke stádiu A	36
Graf č. 9: Procento přežívajících vzhledem ke stádiu B	36
Graf č. 10: Procento přežití vzhledem k způsobu ozařování A	37
Graf č. 11: Procento přežití vzhledem k způsobu ozařování B	37

Seznam příloh

Příloha č. 1: TNM klasifikace, 6.vydání	38
Příloha č. 2: Klasifikace akutních a pozdních komplikací RT	40
Příloha č. 3: Seznam použitých zkratk	41

dávka na frakci (v Gy)	počet frakcí	CFD (v Gy)	ekvivalentní biologická dávka k CFD (v Gy)	délka RT (dny)	počet
4	5	20	30	7	1
1,8//4	4//5	27,2	38	19	1
1,8//5	3//5	30,4	45	38	1
1,8//1,5*	1//24	37,8	46,5	22	1
1,8//2,3	7//11	38,1	44	29	1
1,6*	25	40	53	17	1
1,5*	28	42	54,6	18	1
1,8	24	43,2	43,2	23	1
1,8//1,5*	4//24	43,2	54	36	1
2	22	44	44	34	1
1,5*	30	45	58,5	19-23	4
1,8//1,5*	1//29	45,3	58,5	22	1
2	23	46	46	32	1
2	25	50	50	33	1
1,8	30	54	54	38-42	3
2,3//2	15//10	54,5	62,5	54	1
1,8//2	25//8	61	61	61	1
1,8//2	25//10	65	65	57	1

* hyperfrakcionace 2x denně

Tab. č. 4 : Způsob ozařování ve skupině 9

STÁDIUM				
O	5	2,7%	3,5%	-
I	57	31,1%	39,9%	44,9%
II	41	22,4%	28,7%	32,3%
III	29	15,8%	20,3%	22,8%
IV	11	6,0%	7,7%	-
X	40	21,9%	-	-
Celkem	183	100,00%	100,00%	100,00%

Tab. č. 5: Zastoupení stádií v našem sledovaném souboru

číslo morfologie	Histologický grading				Celkem
	1	2	3	X	
8010/3		1	1		2
8070/3			1		1
8140/3	7	34	11	17	69
8210/3		1			1
8211/3	24	42	15	9	90
8231/3		1			1
8261/3	1				1
8263/3	2			2	4
8480/3		1		1	2
8481/3	1				1
X	3	4	1	3	11
Celkem	38	84	29	32	183

Tab. č. 6: Morfologie a grading

8010/3	Karcinom
8070/3	Dlaždicový karcinom
8140/3	Adenokarcinom
8210/3	Adenokarcinom in situ v adenomatozním polypu
8211/3	Tubulární adenokarcinom
8231/3	Karcinom prostý
8261/3	Adenokarcinom ve vilozním adenomu
8263/3	Adenokarcinom v tubulovilozním adenomu
8480/3	Mucinózní adenokarcinom
8481/3	Adenokarcinom hlenotvorný
X	Nestanoveno

Tab. č. 7: Morfologie a grading-legenda

Operace	CFD 34,5	CFD 45	% z operací
lokální excize	0,00%	2,22%	1,69%
resekce	40,48%	51,11%	48,59%
amputace	54,76%	41,48%	44,63%
inoperabilní	4,76%	5,19%	5,08%
sloupec celkem	100,00%	100,00%	100,00%

Tab. č. 8: Typ operace v procentech

		ložisková dávka		Celkem
		34,5	45	
Akutní komplikace GIT systému	0 počet	7	33	40
	% z AK - GIT	17,50%	82,50%	100,00%
	% z CFD	16,70%	23,40%	21,90%
	1 počet	22	29	51
	% z AK - GIT	43,10%	56,90%	100,00%
	% z CFD	52,40%	20,60%	27,90%
	2 počet	10	69	79
	% z AK - GIT	12,70%	87,30%	100,00%
	% z CFD	23,80%	48,90%	43,20%
	3 počet	3	10	13
	% z AK - GIT	23,10%	76,90%	100,00%
	% z CFD	7,10%	7,10%	7,10%
	Celkem počet	42	141	183
% z AK - GIT	23,00%	77,00%	100,00%	
% z CFD	100,00%	100,00%	100,00%	

Tab. č. 9: Akutní komplikace GIT systému

		ložisková dávka		Celkem
		34,5	45	
Pozdní komplikace GIT systému	0 počet	15	46	61
	% z PK - GIT	24,60%	75,40%	100,00%
	% z CFD	57,70%	46,50%	48,80%
	1 počet	6	25	31
	% z PK - GIT	19,40%	80,60%	100,00%
	% z CFD	23,10%	25,30%	24,80%
	2 počet	3	19	22
	% z PK - GIT	13,60%	86,40%	100,00%
	% z CFD	11,50%	19,20%	17,60%
	3 počet	2	6	8
	% z PK - GIT	25,00%	75,00%	100,00%
	% z CFD	7,70%	6,10%	6,40%
	4 počet	0	3	3
% z PK - GIT	0,00%	100,00%	100,00%	
% z CFD	0,00%	3,00%	2,40%	
Celkem počet	26	99	125	
% z PK - GIT	20,80%	79,20%	100,00%	
% z CFD	100,00%	100,00%	100,00%	

Tab. č. 10: Pozdní komplikace GIT systému

LOKÁLNÍ RECIDIVA		ložisková dávka		Celkem
		34,5	45	
Nebyla přítomna	počet	31	109	140
	% z recidiv	22,10%	77,90%	100,00%
	% z CFD	79,50%	82,00%	81,40%
Pozitivní	počet	8	24	32
	% z recidiv	25,00%	75,00%	100,00%
	% z CFD	20,50%	18,00%	18,60%
Celkem	počet	39	133	172
	% z recidiv	22,70%	77,30%	100,00%
	% z CFD	100,00%	100,00%	100,00%

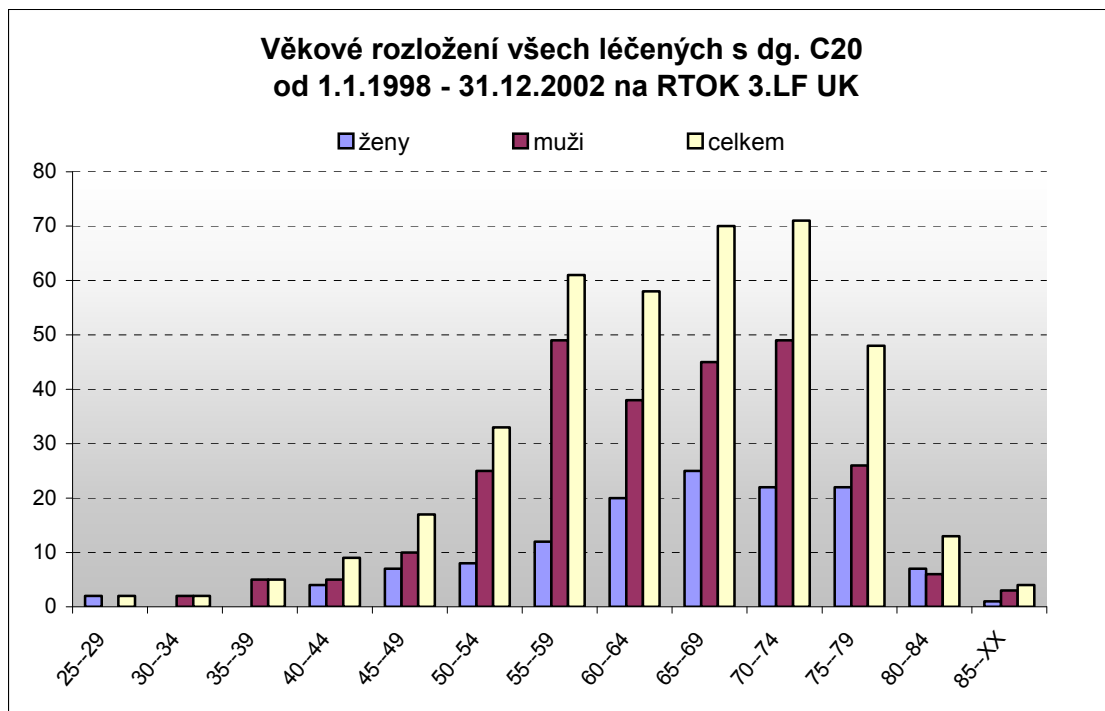
Tab. č.11: Lokální recidiva u způsobu ozařování

GENERALIZACE		ložisková dávka		celkem
		34,5	45	
Nenastala	počet	29	104	133
	% z generalizací	21,80%	78,20%	100,00%
	% z CFD	72,50%	78,20%	76,90%
Pozitivní	počet	11	29	40
	% z generalizací	27,50%	72,50%	100,00%
	% z CFD	27,50%	21,80%	23,10%
celkem	počet	40	133	173
	% z generalizací	23,10%	76,90%	100,00%
	% z CFD	100,00%	100,00%	100,00%

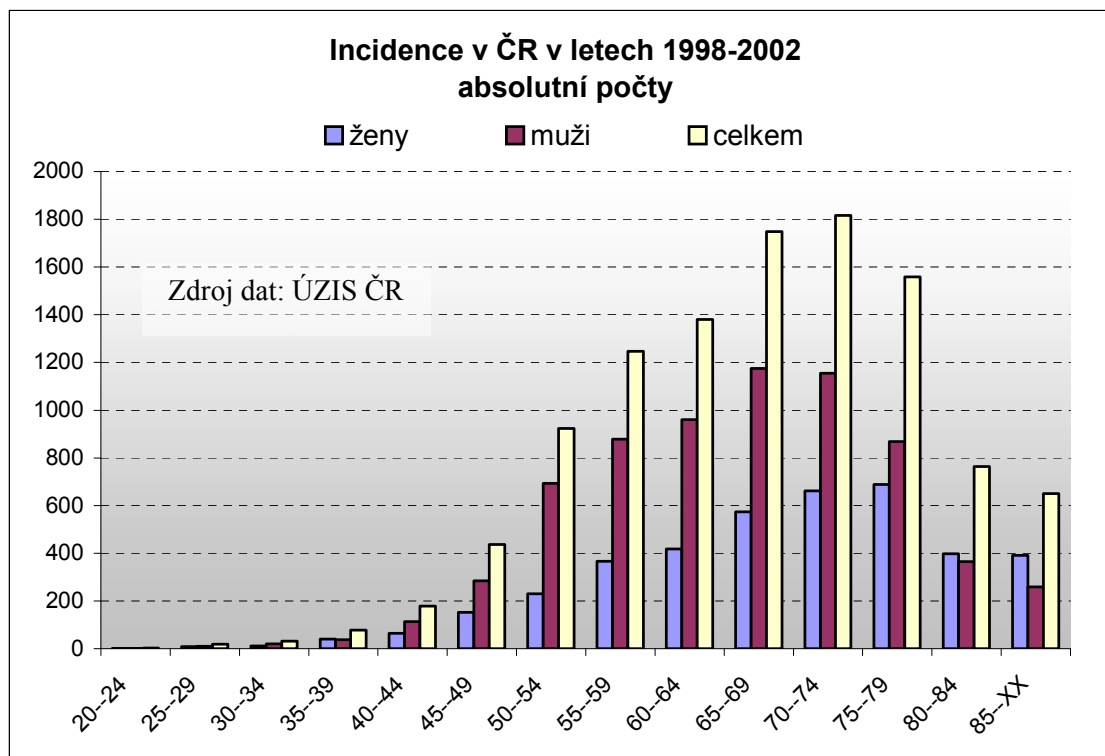
Tab. č. 12: Generalizace u způsobu ozařování

Srovnání předoperační RT ložiskové dávky 34,5 a 45 Gy				
ložisková dávka		CFD 34,5 Gy	CFD 45 Gy	
biologicky ekvivalentní dávka		40 Gy	45 Gy	
počet jedinců		42	141	
potenciace RT chemoterapií		1	24	
průměrná délka do zahájení RT		26	17	
průměrná délka RT		22	36	
průměrná délka do operace po RT		41	40	
abdominoperineální operace		54,8%	41,5%	NS
akutní komplikace	I.stupeň	52,4%	20,6%	p<0,001
	II.stupeň	23,8%	48,9%	
	III.stupeň	7,1%	7,1%	
pozdní komplikace	I.stupeň	23,1%	25,3%	NS
	II.stupeň	11,5%	19,2%	
	III.stupeň	7,7%	6,1%	
lokální recidiva nastala		20,5%	18,0%	NS
generalizace nastala		27,5%	21,8%	NS
5-ti leté přežití	celkové	54,3%	60,8%	NS
	z úmrtí na nádor	56,8%	70,5%	

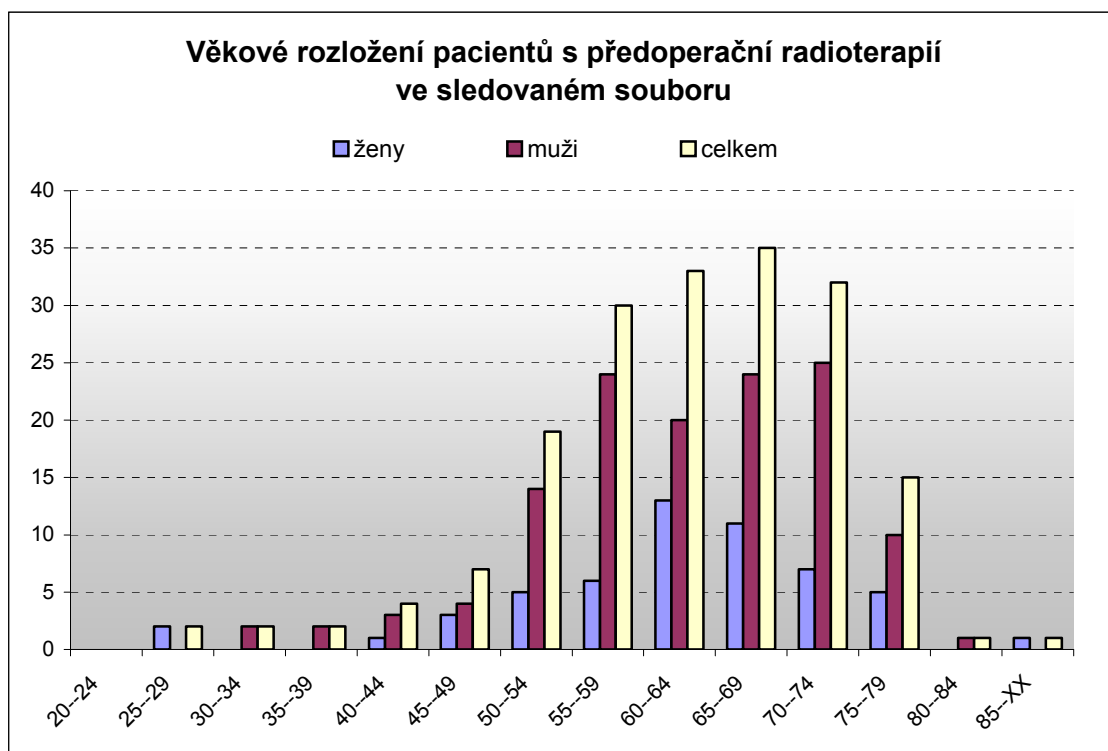
Tab. č. 13: Srovnání předoperační RT



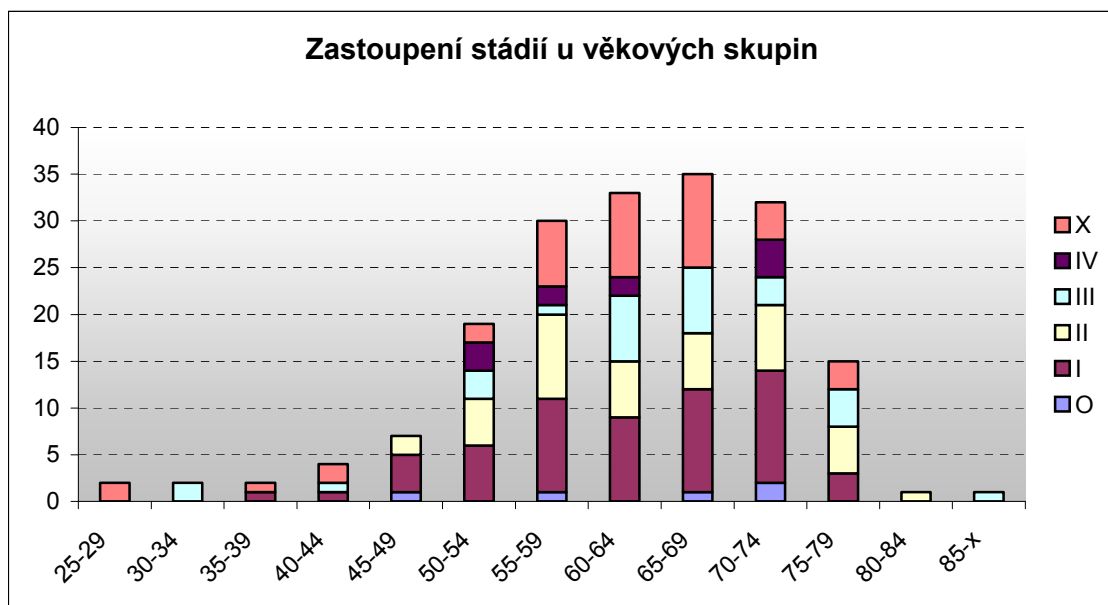
Graf č. 1: Věkové rozložení všech léčených s dg.C20 na RTOK 3.LF UK



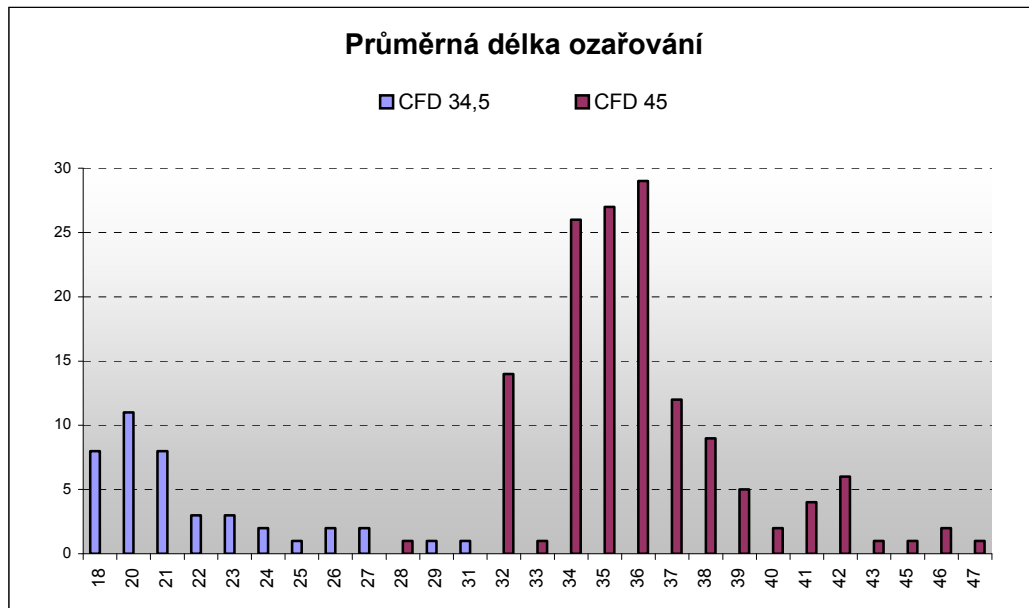
Graf č. 2: Incidence v ČR v letech 1998-2002 – absolutní počty



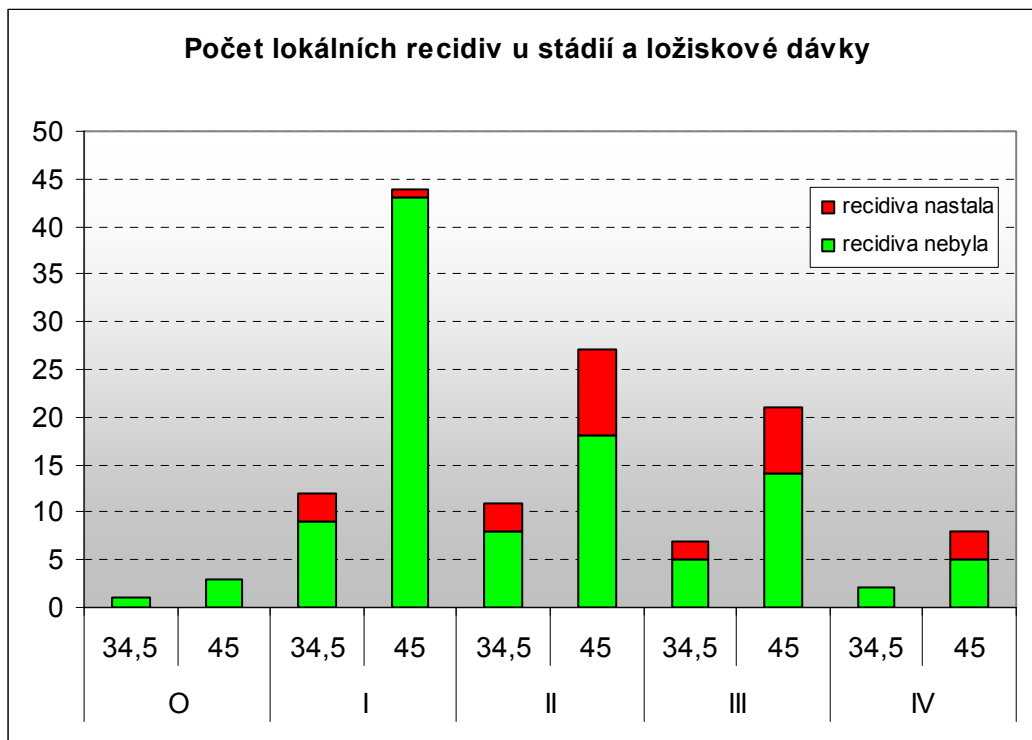
Graf č. 3: Věkové rozložení pacientů s kombinovanou léčbou (N=183)



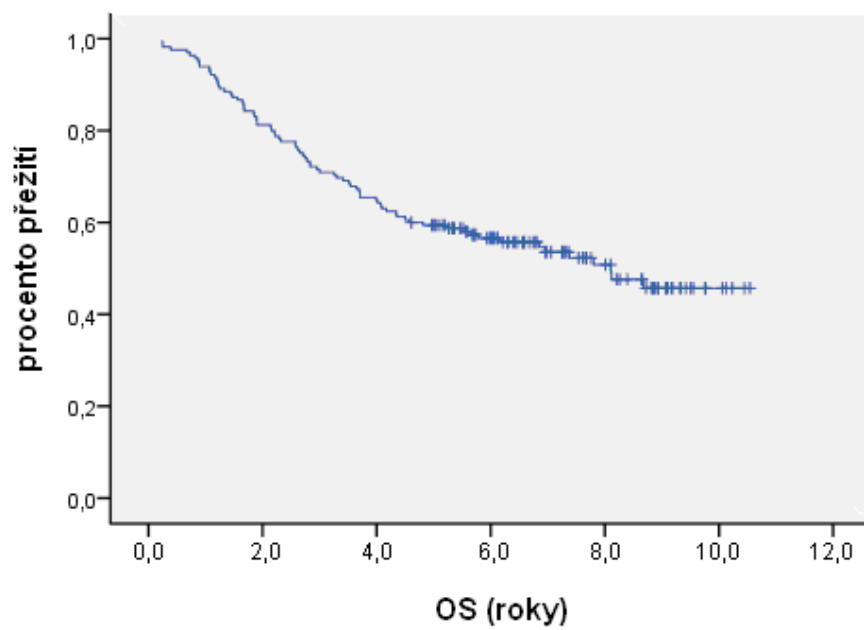
Graf č. 4: Zastoupení stádií u věkových skupin



Graf č. 5: Průměrná délka ozařování

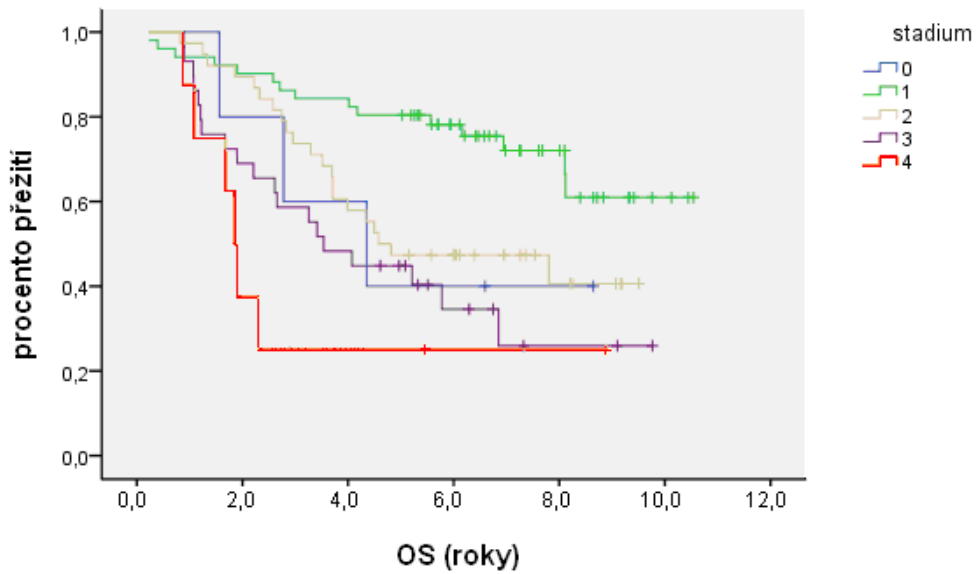


Graf č. 6: Počet lokálních recidiv u stádií a ložiskové dávky

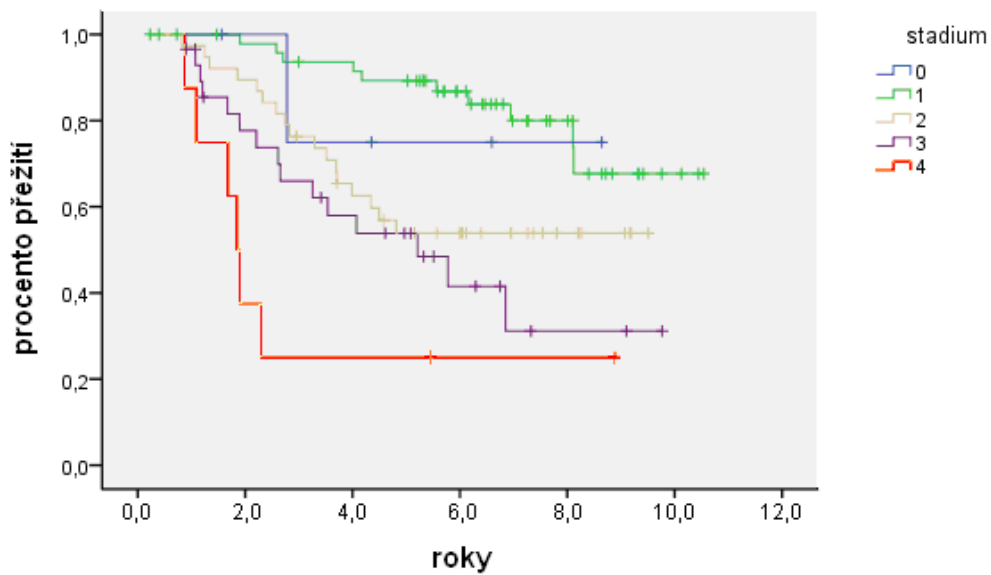


(N=183)

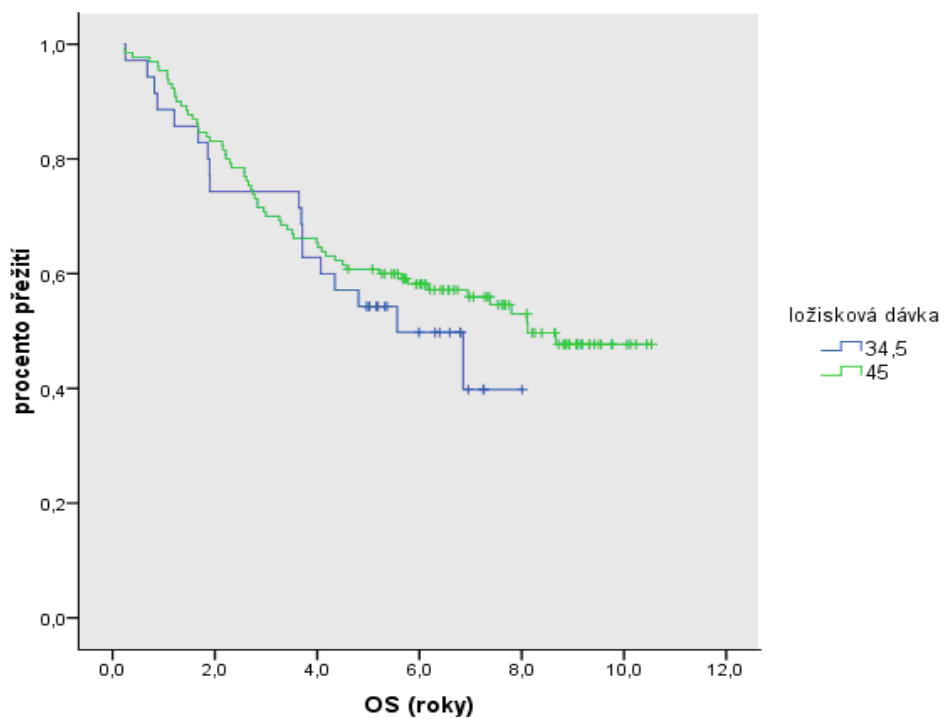
Graf č.7: Procento přežívajících v našem sledovaném souboru



**Graf č.8: Procento přežívajících vzhledem ke stádiu
A (stanoveno ze všech co zemřeli tedy overall survival v letech)**

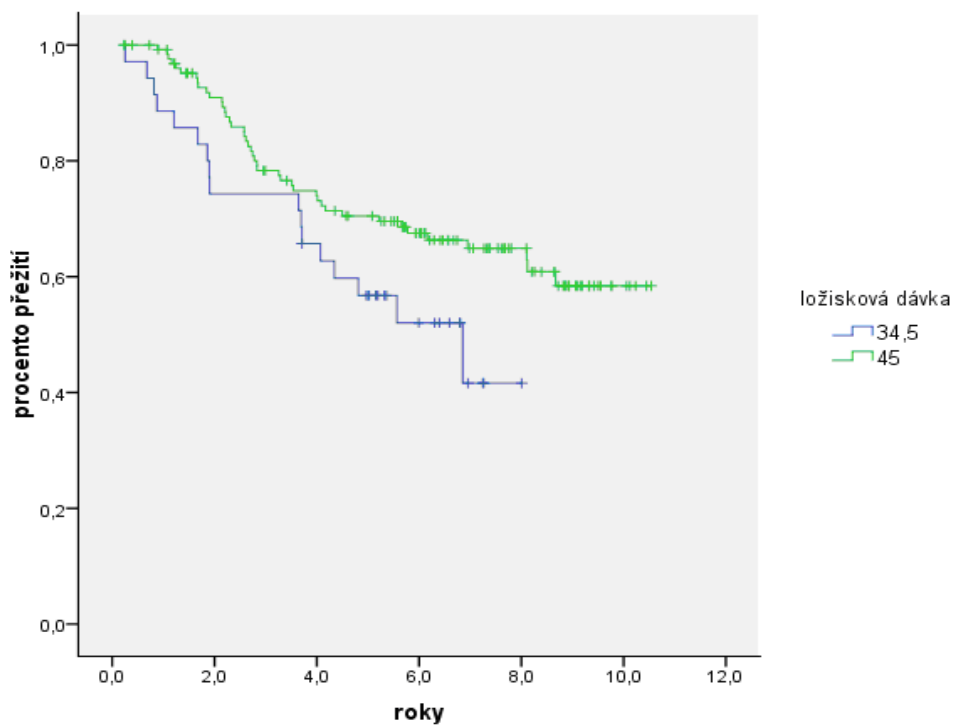


**Graf č.9: Procento přežívajících vzhledem ke stádiu
B (stanoveno z úmrtí na diagnózu)**



Graf č.10: Procento přežití vzhledem k způsobu ozařování

A (stanoveno ze všech co zemřeli tedy overall survival v letech)



Graf č.11: Procento přežití vzhledem k způsobu ozařování

B (stanoveno z úmrtí na diagnózu)

Přílohy

Příloha č. 1: TNM klasifikace, 6.vydání

TLUSTÉ STŘEVO A KONEČNÍK (MKN-O: C18 - C20)

PRAVIDLA KLASIFIKACE

Klasifikace se používá pouze pro karcinomy. Diagnóza by měla být histologicky ověřena.

Postupy ke stanovení kategorií T, N a M:

Kategorie T: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody, endoskopie a/nebo chirurgická explorace

Kategorie N a M: Klinické vyšetření, zobrazovací vyšetřovací metody a/nebo chirurgická explorace

TNM KLINICKÁ KLASIFIKACE

T - Primární nádor

TX primární nádor nelze hodnotit

T0 bez známek primárního nádoru

Tis karcinom in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae 1)

T1 nádor postihuje submukózu

T2 nádor postihuje tunica muscularis propria

T3 nádor prorůstá přes muscularis propria do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáně

T4 nádor přímo porušuje jiné orgány či struktury 2) 3) a/nebo perforuje viscerální peritoneum

Poznámka:

1)Tis zahrnuje nádorové buňky, jež nepřesahují bazální membránu žlázek

(intraepiteliálně) či lamina propria mucosae (intramukózně) bez šíření přes muscularis mucosae do submukózy.

2)Přímé šíření u T4 zahrnuje též invazi do jiných segmentů kolorekta přes serózu, např. invazi do sigmatu z karcinomu céka.

3)Nádor, který makroskopicky adhezuje k okolním orgánům či strukturám, se klasifikuje jako T4. Není-li nádor v adhezi mikroskopicky, klasifikace by měla být pT3.

N - Regionální mízní uzliny

NX regionální mízní uzliny nelze hodnotit

N0 v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy

N1 metastázy v 1 až 3 regionálních mízních uzlinách

N2 metastázy ve 4 nebo více regionálních mízních uzlinách

Poznámka: Nádorový uzlík v perikolické/perirektální tukové tkáni bez histologického průkazu zbytku mízní uzliny v uzlíku se klasifikuje jako metastáza v regionální mízní uzlině v kategorii pN, pokud uzlík má tvar a hladkou konturu mízní uzliny. Má-li uzlík nepravidelnou konturu, měl by být klasifikován v

kategorii T a kódován také jako V1 (mikroskopická žilní invaze) či V2, je-li zjevně větší, neboť je značně pravděpodobné, že představuje žilní invazi.

M - Vzdálené metastázy

MX vzdálené metastázy nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

pTNM PATOLOGICKÁ KLASIFIKACE

Kategorie pT, pN a pM odpovídají kategoriím T, N a M.

pN0

Histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie má standartně zahrnovat 12 a více mízních uzlin. Jsou-li mízní uzliny negativní, ale nebylo dosaženo standartně vyšetřovaného počtu, klasifikuje se jako pN0.

HISTOPATOLOGICKÝ GRADING

Definice kategorií G platí pro všechny nádory trávicího traktu kromě jater:

G - Histopatologický stupeň diferenciacie (grading)

GX stupeň diferenciacie nelze hodnotit

G1 dobře diferencovaný

G2 středně diferencovaný

G3 špatně diferencovaný

G4 nediferencovaný

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1, T2 N0 M0
Stadium IIA	T3 N0 M0
Stadium IIB	T4 N0 M0
Stadium IIIA	T1, T2 N1 M0
Stadium IIIB	T3, T4 N1 M0
Stadium IIIC	jakékoliv T N2 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1

Příloha č. 2: Klasifikace akutních a pozdních komplikací RT

Akutní komplikace GIT a URO systému

	1	2	3	4
GIT	Zvýšená frekvence a změna kvality vyprazdňování nevyžadující léky. Potíže v oblasti konečníku bez analgetik.	Průjem léčený antidiarhoiky. Hlenový výtok nevyžaduje hygienické pomůcky. Bolest břicha či rekta nevyžaduje analgetika.	Průjem vyžadující parenterální výživu. Závažný hlenovitý či krvavý výtok vyžadující hyg. pomůcky. Distanze střevních kliček.	Akutní nebo subakutní obstrukce, fistula nebo perforace. Krvácení do GIT vyžadující transfusi. Bolest břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi.
URO	Časté močení, nykturie, dysurie nevyžadující léčbu.	Časté močení nebo nykturie, která obtěžuje po více jak jedné hodině. Dysurie, spazmy moč. měch. vyžadující léčbu (lok. anestetiky).	Časté urgentní močení a nykturie každou hodinu. Dysurie, pánevní bolesti nebo spazmy moč. měch. vyžadující léčbu. Makroskopická hematurie s nebo bez krevních sraženin.	Hematurie vyžadující transfuzi. Akutní obstrukce moč. měch. Nezpůsobená sekundárně krevní sraženinou. Ulcerace nebo nekróza.

Pozdní komplikace GIT a URO systému

	1	2	3	4
GIT	Mírný průjem Lehké křeče Zvýšená peristaltika Lehká porucha svěrače nebo krvácení z rekta	Střední průjem nebo střevní kolika Nadměrná tvorba hleny či intermitentní krvácení Zvýšená peristaltika	Obstrukce nebo krvácení vyžadující chirurgické řešení	Nekróza Píštěl Perforace
URO	Lehká epiteliální atrofie Mikroskopická hematurie	Častější frekvence močení Generalizované telangiektasie Přechodná makroskopická hematurie	Překotné močení a dysurie Závažné generalizované teleangiektasie Častější hematurie Snížení kapacity moč. měch.	Nekróza Těžká hemoragická cystitida Svraštělý močový měchýř

Příloha č. 3: Seznam použitých zkratek

CFD _{34,5}	ozařování 2,3 Gy na frakci v 15 frakcích do celkové fyzikální dávky 34,5 Gy
CFD ₄₅	ozařování 1,8 Gy na frakci v 25 frakcích do celkové fyzikální dávky 45 Gy
RT	radioterapie
RTOK	Radioterapeutická a onkologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze
X	nestanovené, nezjištěno