

RETROSPEKTIVNÍ STUDIE K VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ LÉČBY A URČENÍ PROGNOSTICKÝCH FAKTORŮ U NEMOCNÝCH OZAŘOVANÝCH PRO ADENOKARCINOM REKTA

RETROSPECTIVE STUDY TO EVALUATE THE RESULTS OF TREATMENT AND DETERMINE THE PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS IRRADIATED FOR RECTAL ADENOCARCINOMA

DVOŘÁK J.¹, VESELÝ P.¹, TOMŠOVÁ M.², MELICHAR B.¹, PETERA J.¹, TYČOVÁ V.², NOVÁ M.²

¹KLINIKA ONKOLOGIE A RADIOTERAPIE LF a FN HRADEC KRÁLOVÉ

²FINGERLANDŮV ÚSTAV PATOLOGIE LF a FN HRADEC KRÁLOVÉ

Souhrn

Východiska: Adenokarcinom rekta se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. **Typ studie a soubor:** Retrospektivní studie s cílem zhodnocení výsledků léčby 290 nemocných ozařovaných pro adenokarcinom rekta na Klinice onkologie a radioterapie LF a FN v Hradci Králové v letech 1997-2004. **Metody a výsledky:** Hodnocené parametry: TNM stadium, věk, pohlaví, histologický grading, anatomická sublokalizace nádoru, předléčebné hodnoty CEA, hemoglobinu, leukocytů, trombocytů, nadir hemoglobinu, nadir leukocytů, nadir trombocytů v průběhu léčby, celková dávka radioterapie, počet frakcí radioterapie, typ chirurgického výkonu, toxicita léčby, dokončení plánované léčby, hodnocení celkového přežití, počtu a lokalizace recidiv. U 75 nemocných bylo provedeno retrospektivní imunohistochemické vyšetření EGFR, tumor infiltrujiících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, VEGF a onkoproteinu p53. **Závěry:** Při porovnání různých schémat předoperační neoadjuvantní a pooperační adjuvantní radioterapie lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití ani počtu či lokalizaci recidiv. Statisticky významně horší přežití bylo u inoperabilních pacientů, léčených radioterapií bez chirurgického výkonu. Výsledky této studie ukazují korelace exprese EGFR, tumor infiltrujiících T lymfocytů, VEGF a onkoproteinu p53 ve vztahu k laboratorním a klinicko-patologickým charakteristikám pacientů ozařovaných pro adenokarcinom rekta, nezávislé prognostické faktory k celkovému přežití, bezpříznakovému období a lokální recidivě.

Klíčová slova: adenokarcinom rekta, radioterapie, radiochemoterapie, léčebné výsledky, prognostické faktory, EGFR, tumor infiltrujiící T lymfocyty, VEGF, onkoprotein p53

Summary

Backgrounds: Rectal adenocarcinoma is one of the most frequent tumors in the Czech Republic. **Design and Subjects:** Retrospective study with the aim of evaluation of the results of treatment in 290 patients irradiated for rectal adenocarcinoma at the Department of Oncology and Radiotherapy, Charles University Medical School and Faculty Hospital in Hradec Kralove, in 1997-2004. **Methods and Results:** Evaluated parameters: TNM stage, age, sex, histological grade, anatomic sublocalization of the tumor, pretreatment level of CEA, hemoglobin, leucocytes, thrombocytes, nadir of hemoglobin, nadir of leucocytes, nadir of thrombocytes during treatment, dose of radiation, number of fractions of radiotherapy, type of surgery, toxicity of radiotherapy, completion of planned schedule of treatment, evaluation of overall survival, number and localization of recurrences. In 75 patients were additionally immunohistochemically investigated EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF and oncoprotein p53. **Conclusions:** There was no significant difference in overall survival, number or localization of recurrences when comparing different schedules of preoperative neoadjuvant or postoperative adjuvant radiotherapy of locally advanced rectal cancer. Statistically significant worse overall survival was in inoperable patients treated with radiotherapy without surgery. Results of this study show correlations among expression of EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF and oncoprotein p53, laboratory, clinical-pathological characteristics of patients irradiated for rectal adenocarcinoma, independent prognostic factors for overall survival, disease free survival, and local recurrence.

Key words: rectal adenocarcinoma, radiotherapy, radiochemotherapy, results of treatment, prognostic factors, EGFR, tumor infiltrating T lymphocytes, VEGF, oncoprotein p53

ÚVOD

Kolorektální karcinom se dlouhodobě řadí na jedno z předních míst v incidenci zhoubných nádorů v České republice. Karcinom rekta se od karcinomu tlustého střeva odlišuje především tím, že rektum naléhá na stěnu pánevní, takže dochází k snadnějšímu přestupu maligních buněk do stěn pánve [1]. Z toho plyne mnohem větší četnost lokoregionálních recidiv v oblasti malé pánve [1]. Pravěpodobnost vzniku lokální recidivy lze zmenšit použitím předoperační nebo pooperační radioterapie [1]. Komplexní léčba karcinomu rekta proto zahrnuje nejen chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapii, ale také předoperační nebo pooperační radioterapii [1]. V léčbě karcinomu rekta je předoperační ozáření standardním postupem, jehož přínos jak pro redukci lokálních recidiv, tak pro dlouhodobé přežití byl v randomizovaných studiích opakovaně prokázán [2]. Pooperační radioterapie se doporučuje u nádorů prorůstajících stěnou, při kontaminaci operačního pole nádorovými buňkami a při nejistotě o radikalitě operačního výkonu [2]. Pacienti jsou ozářováni v poloze na břicho (pronační poloze), s rukama pod hlavou. K potenciaci účinků radioterapie se využívá bolusově nebo kontinuálně podávaný 5-fluorouracil [3].

Cílem tohoto projektu byl retrospektivní sběr dat, zhodnocení výsledků léčby a určení prognostických faktorů u nemocných ozářovaných pro adenokarcinom rekta na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové v letech 1997-2004. Hodnocené parametry u 290 nemocných: TNM stadium, věk, pohlaví, histologický grading, anatomická sublokalizace nádoru (dolní, horní a rektum), předléčebné hodnoty karcinoembryonálního antigenu (CEA), hemoglobinu, leukocytů, trombocytů, nadir hemoglobinu, nadir leukocytů, nadir trombocytů v průběhu léčby, dávka záření, počet frakcí radioterapie, typ chirurgického výkonu, toxicita radioterapie a radiochemoterapie, dokončení plánované léčby, hodnocení celkového přežití, počtu a lokalizace recidiv [tab.1-7]. Z prostředků grantu bylo hrazeno u 75 nemocných retrospektivní imunohistochemické vyšetření receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) [obr.1], tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3 (TIL) [obr.2], vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) [obr.3] a onkoproteinu p53 [obr.4].

Tabulka č.1:

Charakteristiky léčebných strategií

Léčebná strategie	Období	Počet pacientů
Předoperační radiochemoterapie 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie	2000-2004	81
Předoperační krátká serie radioterapie 15-25 Gy v 5 frakcích bez potenciace chemoterapií	1997-1999	23
Předoperační dlouhá serie radioterapie 45-50 Gy ve 25 frakcích bez potenciace chemoterapií	1998-2003	7
Pooperační radiochemoterapie 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie	2000-2004	52
Pooperační radioterapie 44-60 Gy ve 22-30 frakcích bez potenciace radioterapií	1997-2003	34
„Sandwich technika“ radioterapie 15 Gy v 5 frakcích před operací a 44 Gy ve 22 frakcích po operaci	1995-2000	82
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu 45-60 Gy ve 25-30 frakcích (8 pacientů s konkomitantní chemoterapií 5-FU 200 mg/m ² v kontinuální infuzi po dobu radioterapie a 3 pacienti bez potenciace chemoterapií)	1996-2002	11

Tabulka č. 2:

Histologický grading adenokarcinomu (počet pacientů)

Radioterapie	Dobře diferencovaný	Středně diferencovaný	Málo diferencovaný
Předoperační radiochemoterapie	8	56	17
Předoperační krátká serie radioterapie	2	15	6
Předoperační dlouhá serie radioterapie	1	3	3
Pooperační radiochemoterapie	2	33	17
Pooperační radioterapie	3	17	14
„Sandwich technika“ radioterapie	1	54	27
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	1	7	3
Celkem	18 (6,2 %)	185 (63,8 %)	87 (30 %)

Tabulka č. 3:

Anatomická lokalizace spodního okraje nádoru (počet pacientů)

Radioterapie	Dolní rektum (0 až 5 cm)	Střední rektum (výše než 5 až 10 cm)	Horní rektum (výše než 10 cm)
Předoperační radiochemoterapie	21	42	18
Předoperační krátká serie radioterapie	5	13	5
Předoperační dlouhá serie radioterapie	1	6	0
Pooperační radiochemoterapie	21	18	13
Pooperační radioterapie	9	7	18
„Sandwich technika“ radioterapie	23	28	31
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	2	6	3
Celkem	82 (28,3 %)	120 (41,4 %)	88 (30,3 %)

Tabulka č. 4:

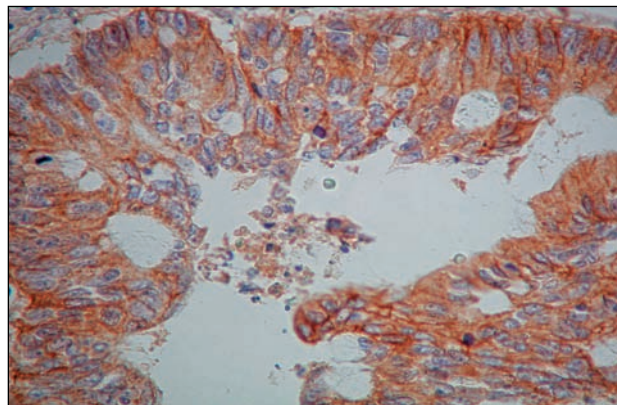
Medián předléčebných laboratorních hodnot

Radioterapie	CEA (ug/l)	Hemoglobin (g/l)	Leukocyty (10 ⁹ /l)	Trombocyty (10 ⁹ /l)
Předoperační radiochemoterapie	3,84	137	7,6	248
Předoperační krátká serie radioterapie	9,45	132	8,6	240
Předoperační dlouhá serie radioterapie	14,95	110	7,2	293
Pooperační radiochemoterapie	4,13	125,5	8,8	253,5
Pooperační radioterapie	1,6	123	8,6	297
„Sandwich technika“ radioterapie	3,21	128	8,1	251
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	185,0	121	9,0	275

Tabulka č. 5:

Typ chirurgického výkonu (počet pacientů)

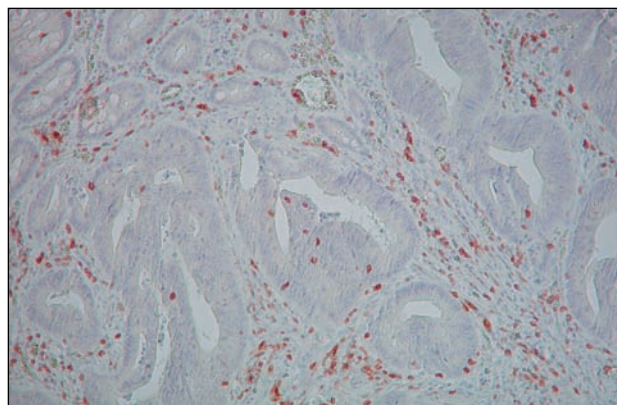
Radioterapie	R0	R1	R2	Resekce se zachováním anu	Amputace rekta	Paliativní chirurgický výkon
Předoperační radiochemoterapie	72 (89%)	2	7	45	29	7
Předoperační krátká serie radioterapie	20 (87%)	2	1	11	11	1
Předoperační dlouhá serie radioterapie	6 (86%)	1	0	3	4	0
Pooperační radiochemoterapie	42 (81%)	3	7	32	13	7
Pooperační radioterapie	29 (85%)	2	3	23	8	3
„Sandwich technika“ radioterapie	68 (83%)	6	8	45	29	8


Obrázek 1: Imunohistochemická membranosní a cytoplazmatická pozitivita EGFR, zvětšeno 200x.

Tabulka č. 6:

Celkové přežití

Léčebná strategie	K 15.12.2005:	Počet	Medián přežití (dny)	Dolní 95% C.L.	Horní 95% C.L.	1-leté přežití	2-leté přežití	3-leté přežití	5-leté přežití
Předoperační radiochemoterapie	Zemřelo	26	1734	1019	1734	96,3%	80,4%	60,0%	---
	Žije	55							
	Celkový počet	81							
Předoperační krátká serie radioterapie	Zemřelo	18	1108	391	1608	73,2%	64,1%	50,3%	27,5%
	Žije	5							
	Celkový počet	23							
Předoperační dlouhá serie radioterapie	Zemřelo	3	1905	1369	1905	100%	85,7%	85,7%	68,6%
	Žije	4							
	Celkový počet	7							
Pooperační radiochemoterapie	Zemřelo	18	1885	1344	1885	92,3%	78,3%	66,7%	58,6%
	Žije	34							
	Celkový počet	52							
Pooperační radioterapie bez potenciace chemoterapií	Zemřelo	15	2494	1452	2494	94,1%	82,4%	76,4%	58,2%
	Žije	19							
	Celkový počet	34							
„Sandwich technika“ radioterapie	Zemřelo	52	1500	1143	2289	93,8%	78,7%	62,2%	45,7%
	Žije	30							
	Celkový počet	82							
Paliativní radioterapie inoperabilního karcinomu	Zemřelo	11	235	93	588	36,4%	18,2%	---	---
	Žije	0							
	Celkový počet	11							

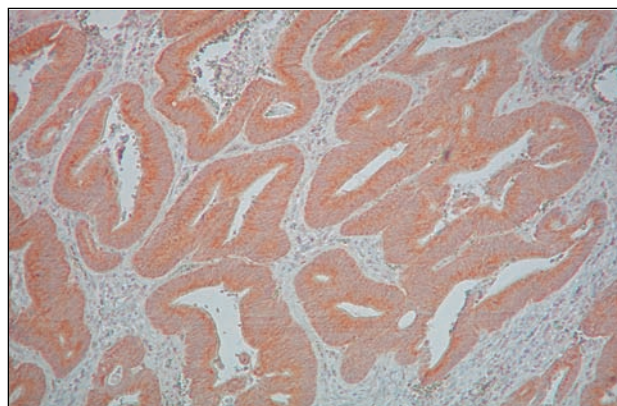
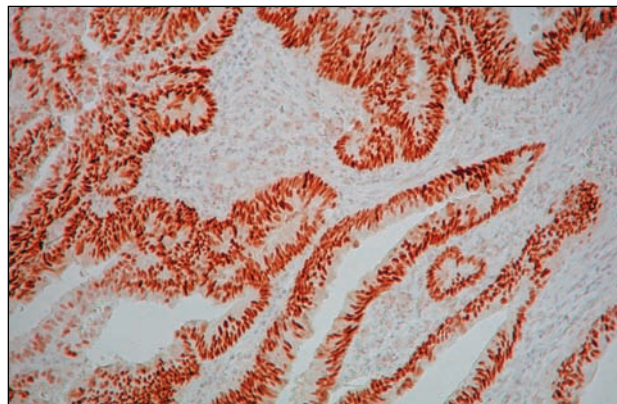

Obrázek 2: Imunohistochemická pozitivita tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, zvětšeno 200x.

Tabulka č. 7:

Recidivy po radikálním chirurgickém výkonu RO (počet pacientů)

Radioterapie	Počet pacientů po R0 resekci	Počet pacientů bez recidivy	Počet pacientů s lokální recidivou či vzdálenými metastázami	Počet pacientů s lokální recidivou	Počet pacientů se vzdálenými metastázami
Předoperační radiochemoterapie	72	45	27	14	17
Předoperační krátká serie radioterapie	20	15	5	3	2
Předoperační dlouhá serie radioterapie	6	2	4	1	3
Pooperační radiochemoterapie	42	28	14	6	11
Pooperační radioterapie	29	19	10	5	5
„Sandwich technika“ radioterapie	68	43	25	11	16

Poznámka: U některých pacientů byla lokální recidiva i vzdálené metastázy.


Obrázek 3: Imunohistochemická pozitivita VEGF, zvětšeno 200x.

Obrázek 4: Imunohistochemická pozitivita onkoproteinu p53, zvětšeno 200x.

Předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie

Od dubna 2000 do března 2004 bylo léčeno předoperační neoadjuvantní radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 81 pacientů: 62 mužů a 19 žen, medián věku činil 64 (41-78) let [4]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 8 pacientů, středně diferencovaný u 56 pacientů a 17 málo diferencovaný. Klinická TNM klasifikace před předoperační radiochemoterapií: II.stadium 45 (55%) pacientů, III.stadium 31 (38%) pacientů, klinické stadium neznámé minimálně II.stadium 6 (7%) pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 42 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 3.84 (0.95-107.1) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 137 (63-196) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 7.6 (4.1-13.06) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 248 (99-455) 10⁹/l. Předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Chirurgický zákrok byl prováděn 4-6 týdnů po ukončení předoperační radiochemoterapie. Po předoperační neoadjuvantní radiochemoterapii byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 72 (89%) pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 43 (54%) pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 29 (35%) pacientů. Radikální resekce se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji byla provedena u 2 pacientů a paliativní resekce u 7 (9%) pacientů. Patologická TNM klasifikace po předoperační radiochemoterapii: patologická kompletní remise byla verifikována u 7 (9%) pacientů, I.stadium 20 (24%) pacientů, II.stadium 36 (45%) pacientů, III.stadium 12 (15%) pacientů, IV.stadium 6 (7%) pacientů. Downstaging činil 52%. V průběhu předoperační radiochemoterapie byl medián nadiru hemoglobinu 128 (92-171) g/l, medián nadiru leukocytů (1,6-17, 11) 4,7 10⁹/l a medián nadiru trombocytů 192 (38-293) 10⁹/l. Leukopénie stupně 3 se vyskytla u 2 pacientů, trombocytopenie stupně 3 u 1 pacienta. Průjem stupně 3 byl u 3 pacientů. Jeden pacient nedokončil plánovanou potenciaci 5-fluorouracilem pro leukopénii, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Ostatní pacienti plánovanou předoperační léčbu dokončili. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 55 pacientů z celkového počtu 81 pacientů. Medián přežití činil 1734 dní (95% CL: 1019-1734 dní). Tříleté přežití činilo 60%. Ze 72 pacientů po radikální R0 resekci, bylo 45 pacientů bez recidivy. U 27 (37,5%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 10 lokální recidiva, 13 vzdálené metastázy a 4 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Předoperační krátká serie radioterapie

Od ledna 1997 do listopadu 1999 bylo léčeno předoperační krátkou serií radioterapie pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 23 pacientů: 13 mužů a 10 žen, medián věku činil 69 (34-85) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 2 pacientů, středně diferencovaný u 15 a málo diferencovaný u 6 pacientů. Patologická TNM klasifikace: II.stadium 19 pacientů a III.stadium 4 pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 5 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 13 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 5 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA činil 9,45 (0,6-41,81) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 132 (83-157) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (4,3-14,3) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 240 (128-401) 10⁹/l. Krátká serie předoperační radioterapie dávkou 15-25 Gy v 5 frakcích byla následovaná operací do 3 dnů od ukončení předoperační radioterapie. Předoperační krátkou serií radioterapie dokončili všichni pacienti. Po předoperační krátké serií radioterapie byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 20 (87%) pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu

u 10 (43,5%) pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 10 (43,5%) pacientů. Radikální resekce se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) byla provedena u 1 pacienta, abdominoperineální amputace rekta s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) u 1 pacienta a paliativní resekce u 1 pacienta. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 5 pacientů z celkového počtu 23 pacientů. Medián přežití činil 1108 dní (95% CL: 391-1608 dní). Tříleté přežití činilo 50,3%, pětileté přežití 27,5%. Z 20 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 operace bylo 15 (75%) pacientů bez recidivy. U 5 (25%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 3 lokální recidiva a 2 vzdálené metastázy.

Předoperační dlouhá serie radioterapie bez potenciace chemoterapií

Od dubna 1998 do září 2003 bylo léčeno předoperační dlouhou serií radioterapie bez potenciace chemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 7 pacientů: 5 mužů a 2 ženy, medián věku činil 54 (49-87) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 3 pacientů a málo diferencovaný u 3 pacientů. Patologická TNM klasifikace: 6 pacientů II.stadium a 1 pacient III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 1 pacient a střední rektum (5-10 cm) 6 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA činil 14,95 (0,8-28,5) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 110 (107-144) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 7,2 (6,4-15,9) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 293 (242-376) 10⁹/l. Dlouhá serie předoperační radioterapie dávkou 45-50 Gy v 25 frakcích byla následovaná operací 4-6 týdnů po ukončení předoperační radioterapie. Potenciace chemoterapií nebyla podávána zpravidla pro interní komorbiditu. Po předoperační dlouhé serií radioterapie byla provedena radikální R0 resekce nádoru u 6 pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 3 pacientů a abdominoperineální amputace rekta u 3 pacientů. Plánovanou dávku radioterapie dokončili všichni pacienti. V době hodnocení (15.12.2005) žili 4 pacienti z celkového počtu 7 pacientů. Medián přežití činil 1905 dní (95% CL: 1369-1905 dní). Tříleté přežití činilo 85,7%, pětileté přežití 68,6%. Ze 7 pacientů, u kterých byla po předoperační dlouhé serií radioterapie provedena radikální R0 resekce byli 3 pacienti bez recidivy. U 4 pacientů došlo k recidivě nádoru: 1 pacient lokální recidiva a 3 pacienti vzdálené metastázy.

Pooperační adjuvantní radiochemoterapie

Od ledna 2000 do března 2004 bylo na našem oddělení léčeno pooperační adjuvantní radiochemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta 52 pacientů, z toho 35 mužů a 17 žen, medián věku 63 (29-80) let [5]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 2 pacientů, středně diferencovaný u 33 pacientů a málo diferencovaný u 17 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační radiochemoterapií: 35 (67%) pacientů II.stadium a 17 (33%) pacientů III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 21 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 18 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 13 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 4,13 (0, 17-916,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 125,5 (43-169) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,8 (3,9-24, 3) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 253,5 (149-455) 10⁹/l. Pooperační adjuvantní radiochemoterapie sestávala z radioterapie na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou lineárním urychlovačem dávkou 45-50,4 Gy ve 25-28 frakcích, 5 frakcí za týden s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m²/den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Pooperační adjuvantní radiochemoterapie následovala po radikální resekci R0 nádoru u 42 (81%) pacientů: po resekci nádoru se zachováním anu u 31 (60%) pacientů a po abdominoperineální amputaci rekta u 11 (21%) pacientů. Po radikální resekci se zachováním anu s mik-

roskopicky pozitivními okraji byla provedena u 1 pacienta, po amputaci rekta s mikroskopicky pozitivními okraji u 2 pacientů a po paliativní resekci u 7 (13%) pacientů. V průběhu pooperační radiochemoterapie byl medián nadiru hemoglobinu 125 (87-159) g/l, medián nadiru leukocytů 4,7 (1,6-14,19) $10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 198 (137-478) $10^9/l$. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 3 pacientů. Průjem stupně 3 se vyskytl u 4 pacientů. Plánovanou pooperační radiochemoterapii nedokončilo celkem 5 (9, 5%) pacientů. Jeden pacient nedokončil potenciace 5- fluorouracilem z důvodu leukopenie, plánovanou dávku radioterapie dokončili. Tři pacienti nedokončili ani plánovanou dávku radioterapie: 1 z důvodu leukopenie a 2 z důvodu průjmu. Jeden pacient odmítl další léčbu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 34 pacientů z celkového počtu 52 pacientů. Medián přežití činil 1885 dní (95% CL: 1344-1885 dní). Třileté přežití činilo 66,7%, pětileté 58,6%. Ze 42 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 28 (67%) pacientů bez recidivy nádoru. U 14 (33%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 3 lokální recidiva, 8 vzdálené metastázy a 3 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Pooperační adjuvantní radioterapie bez potenciace chemoterapií

Od března 1997 do září 2003 bylo na našem oddělení léčeno pooperační adjuvantní radioterapií bez potenciace chemoterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta, bez přítomnosti vzdálených metastáz 34 pacientů: 16 mužů a 18 žen, medián věku činil 65 (42-80) let [6]. Potenciace chemoterapií nebyla podávána z důvodu interních komorbidit a/nebo nižšího performance status. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Grading byl dobře diferencovaný u 3 pacientů, středně diferencovaný u 17 pacientů a málo diferencovaný u 14 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační chemoradioterapií: 23 pacientů II.stadium a 11 pacientů III.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 9 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 7 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 18 pacientů. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 1,6 (0,01-62,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 123 (97-150) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (6,3-24,5) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 297 (126-508) $10^9/l$. Pooperační adjuvantní radioterapie byla aplikována na oblast malé pánve ze 3 nebo 4 polí, dávkou 44-60 Gy ve 22-30 frakcích, 5 frakcí za týden, po 44 Gy zmenšenými poli. Pooperační adjuvantní radioterapie následovala po radikální resekci s mikroskopicky negativními okraji (R0) nádoru u 29 (85%) pacientů [22 (64,5%) pacientů po radikální resekci se zachováním anu a 7 (20,5%) pacientů po abdominoperineální amputaci rekta]. Po radikální resekci se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) byla provedena u 2 (6%) pacientů [1 pacientovi po abdominoperineální amputaci rekta a u 1 pacienta po resekci se zachováním anu]. Po paliativní resekci s makroskopickým residuem nádoru (R2) u 3 (9%) pacientů. Pooperační radioterapie byla dobře tolerována. Nejčastějším vedlejším účinkem byla intestinální toxicita. Průjem stupně 3 se vyskytl u 3 pacientů. Plánovanou dávku radioterapie nedokončili dva pacienti, oba z důvodu průjmu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 17 pacientů z celkového počtu 34 pacientů. Medián přežití činil 2494 dní (95%CL: 1452-2494 days). Třileté přežití činilo 76,4%, pětileté 58,2%. Z 29 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 19 (66%) bez recidivy nádoru. U 10 (34%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 5 lokální recidiva a 5 vzdálené metastázy.

„Sandwich technika“ předoperační a pooperační radioterapie

Od listopadu 1995 do září 2000, bylo léčeno „sandwich technikou“ předoperační a pooperační radioterapie, pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta bez přítomnosti

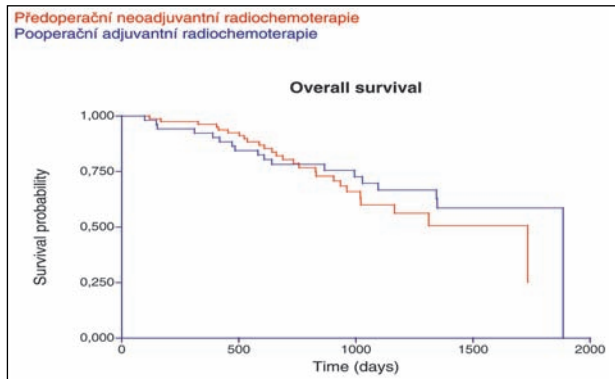
vzdálených metastáz, 82 pacientů: 55 mužů a 27 žen, medián věku činil 64 (30-83) let [7]. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 54 pacientů a málo diferencovaný u 27 pacientů. Patologická TNM klasifikace: II.stadium 62 pacientů a III.stadium 19 pacientů. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 23 pacientů, střední rektum (5-10 cm) 28 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 31 pacientů. Krátká serie předoperační radioterapie dávkou 15 Gy v 5 frakcích (3 Gy denně) byla následovaná operací do 3 dnů od ukončení předoperační části radioterapie. Čtyři až pět týdnů po operaci byla zahájena pooperační část radioterapie dávkou 44 Gy ve 22 frakcích (2 Gy denně). Medián předléčebné hodnoty CEA byl 3,21 (0,34-50,32) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 128 (58-165) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,1 (4,7-19,5) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 251 (139-449) $10^9/l$. Předoperační část radioterapie byla dokončena do plánované dávky u všech pacientů. Čtyři pacienti nedokončili plánovanou dávku pooperační části radioterapie z důvodu průjmu. Radikální resekce s mikroskopicky negativními okraji (R0) bylo dosaženo u 68 (83%) pacientů: resekce nádoru se zachováním anu 44 (54%) a abdominoperineální amputace rekta u 24 (29%) pacientů. Resekce s mikroskopicky pozitivními okraji (R1) u 6 (7%) pacientů a resekce s makroskopickým residuem nádoru (R2) u 8 (10%) pacientů. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 30 pacientů z celkového počtu 82 pacientů. Medián přežití činil 1500 dní (95%CL: 1143-2289 dní). Třileté přežití činilo 62,2%, pětileté přežití 45,7%. Ze 68 pacientů, u kterých byla provedena radikální R0 resekce, bylo 43 (63%) bez recidivy nádoru. U 25 (37%) došlo k recidivě nádoru: 9 lokální recidiva, 14 vzdálené metastázy a 2 lokální recidiva i vzdálené metastázy.

Paliativní radioterapie inoperabilního adenokarcinomu rekta

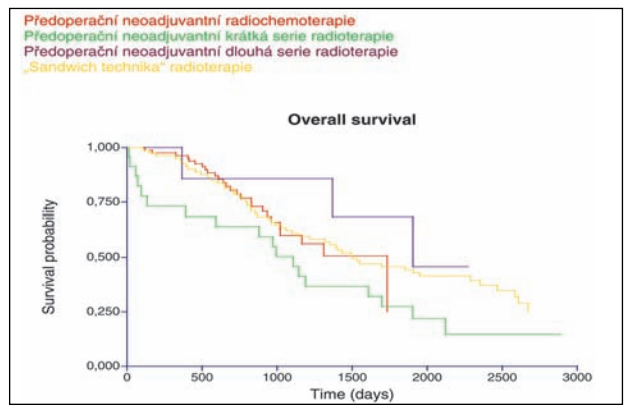
Od prosince 1996 do září 2002 bylo léčeno pro inoperabilní adenokarcinom rekta 11 pacientů: 8 mužů a 3 ženy, medián věku činil 66 (52-76) let. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom [8]. Histologický grading byl dobře diferencovaný u 1 pacienta, středně diferencovaný u 7 pacientů a málo diferencovaný u 3 pacientů. TNM klasifikace: 4 pacienti III.stadium a 7 pacientů IV.stadium. Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0-5 cm) 2 pacienti, střední rektum (5-10 cm) 6 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 3 pacienti. Devět pacientů nebylo operováno pro pokročilost nádorového onemocnění, jeden pacient pro kontraindikaci celkové anestezie při interní komorbiditě a jeden pacient odmítl operaci. Medián předléčebné hodnoty CEA byl 185,0 (7,51-390,5) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 121 (104-151) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 9,0 (4,5-15,9) $10^9/l$ a medián předléčebné hodnoty trombocytů 275 (237-481) $10^9/l$. Paliativní radioterapie byla aplikována na oblast malé pánve ze 3 nebo 4 polí, dávkou 45-60 Gy ve 25-30 frakcích, 5 frakcí za týden, po 45 Gy zmenšenými poli. Osmi pacientům byla podávána potenciace konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. V průběhu paliativní radioterapie byl medián nadiru hemoglobinu 108 (97-127) g/l, medián nadiru leukocytů 6,6 (1,0-8,4) $10^9/l$ a medián nadiru trombocytů 238 (76-433) $10^9/l$. Leukopenie stupně 3 se vyskytla u 1 pacienta. Průjem stupně 3 byl u 2 pacientů. Čtyři pacienti nedokončili plánovanou potenciaci 5-fluorouracilem, plánovanou dávku radioterapie dokončili. V době hodnocení (15.12.2005) všichni pacienti zemřeli. Medián přežití činil 235 dní (95%CI: 93-588 dní). Dvouleté přežití činilo 18,2%.

Imunohistochemické vyšetření epidermálního růstového faktoru, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a onkoproteinu p53

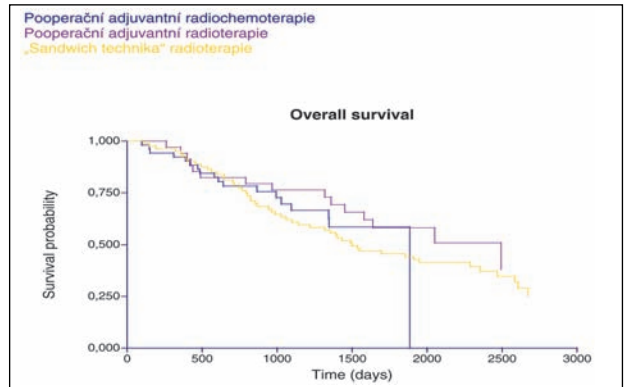
Z prostředků grantu bylo u 75 nemocných hrazeno retrospektivní imunohistochemické vyšetření receptoru pro epidermální růstový faktor, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárního endoteliálního růstového faktoru a onkoproteinu p53: 13 pacientů léčených předoperační radiochemoterapií (7 pacientů II. stadiem a 6 pacientů III. stadiem), 41 pacientů léčených pooperační radiochemoterapií (28 pacientů II. stadiem a 13 pacientů III. stadiem), 19 pacientů léčených pooperační radioterapií bez potenciace chemoterapií (11 pacientů II. stadiem a 8 pacientů III. stadiem) a 2 pacienti s inoperabilním adenokarcinomem rekta léčených paliativní radiochemoterapií. Jednalo se o 51 mužů a 24 žen, medián věku činil 64 (36-80) let. Histologická vyšetření chirurgického resektátu před zahájením pooperační radiochemoterapie byla prováděna ve Fingerlandově ústavu patologie LF a FN v Hradci Králové. Materiál získaný při operaci byl rutinně fixován v 10 % formalinu, zpracován běžnou parafinovou technikou a barven hematoxylin-eozinem. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciaci. Histologicky se ve všech případech jednalo o adenokarcinom. Grading byl dobře diferencovaný u 6 pacientů, středně diferencovaný u 45 pacientů a málo diferencovaný u 24 pacientů. K průkazu tumor infiltrujících T lymfocytů byla použita protilátka proti antigenu CD3. Expres EGFR, VEGF a onkoproteinu p53 byla hodnocena semikvantitativně. Počet CD3 pozitivních tumor infiltrujících T lymfocytů v nádorové tkáni byl hodnocen kvantitativně (počet lymfocytů na 1 mm² nádoru). Anatomická sublokalizace adenokarcinomu rekta: 25 (33%) nemocných dolní rektum (0-5 cm), 23 (31%) nemocných střední rektum (5-10 cm) a 27 (36%) nemocných horní rektum (výše než 10 cm). Medián předléčebné hodnoty CEA byl 4,22 (0, 17-916,19) ug/l, medián předléčebné hodnoty hemoglobinu 130,5 (81-174) g/l, medián předléčebné hodnoty leukocytů 8,6 (3,88- 24,3) 10⁹/l a medián předléčebné hodnoty trombocytů 265 (126-508) 10⁹/l. Medián nadiru hemoglobinu v průběhu léčby činil 126 (87-154) g/l, medián nadiru leukocytů 4,7 (1,6-14,80) 10⁹/l a medián nadiru trombocytů 200 (87-417) 10⁹/l. Průmerně 3 se vyskytl u 3 pacientů. Jeden pacient nedokončil plánovanou potenciaci 5-fluorouracilem pro leukopénii, plánovanou dávku radioterapie dokončil. Tři pacienti nedokončili plánovanou dávku radioterapie z důvodu gastrointestinální toxicity. Jeden pacient po 9 frakcích radiochemoterapie odmítl další léčbu. V době hodnocení (15.12.2005) žilo 52 pacientů z celkového počtu 75 pacientů. Ze 67 pacientů, u kterých byl proveden radikální chirurgický výkon je 48 (72%) pacientů bez recidivy. U 19 (28%) pacientů došlo k recidivě nádoru: 8 (12%) lokální recidiva a 11 (16%) vzdálené metastázy. (Graf 1-5)



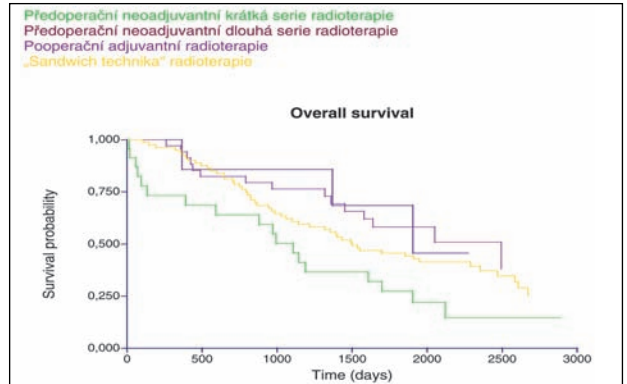
Graf 1: Porovnání křivek celkového přežití neoadjuvantní předoperační a adjuvantní pooperační radiochemoterapie



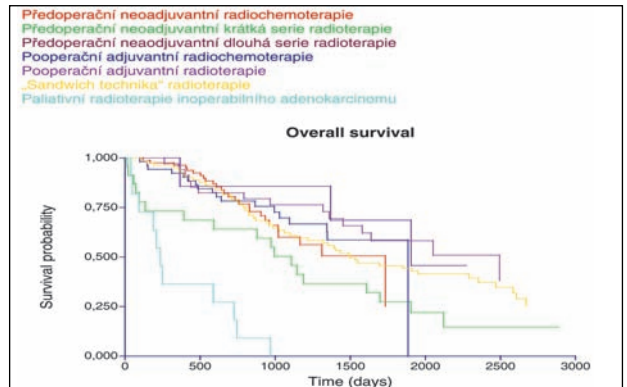
Graf 2: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat předoperační neoadjuvantní radioterapie včetně „sandwich techniky“



Graf 3: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat pooperační adjuvantní radioterapie včetně „sandwich techniky“



Graf 4: Porovnání křivek celkového přežití různých schémat radioterapie bez potenciace chemoterapií



Graf 5: Porovnání křivek celkového přežití 7 schémat radioterapie u pacientů s adenokarcinomem rekta

Ke statistickému zpracování byl používán program NCSS [Hintze J., 2001, NCSS and PASS, Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah].

Byl spočítán neparametrický korelační koeficient (Spearman rank correlation coefficient) pro kombinace následujících kontinuálních a ordinálních proměnných: procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, tumor infiltrující lymfocyty, procento exprese onkoproteinu p53, hladina CEA před léčbou, hladina hemoglobinu před léčbou, počet leukocytů v periferní krvi před léčbou, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby, nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby, věk v době diagnózy, histologický grading, výše spodního okraje nádoru od anu v cm, patologické stádium, patologické T-stádium, patologické N-stádium, celková dávka radioterapie v Gy, počet frakcí radioterapie, stupeň akutní gastrointestinální toxicity v průběhu radioterapie, stupeň akutní kožní postradiační reakce. Výsledky v korelační analýze byly považovány za signifikantní na hladině 0,05.

Byly nalezeny následující signifikantní korelace: procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2555$; $p = 0,0354$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a hladina CEA před léčbou ($r = 0,2747$; $p = 0,0465$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2559$; $p = 0,0429$), procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2862$; $p = 0,0148$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a počet trombocytů v periferní krvi před léčbou ($r = -0,2410$; $p = 0,0494$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2562$; $p = 0,0427$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a stupeň kožní postradiační reakce ($r = 0,2092$; $p = 0,0778$), procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a výše spodního okraje nádoru od anu v cm ($r = 0,2530$; $p = 0,0333$), hladina hemoglobinu před léčbou a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = 0,4141$; $p = 0,0014$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2781$; $p = 0,0398$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2665$; $p = 0,0471$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,4734$; $p = 0,0002$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a histologický grading ($r = -0,2759$; $p = 0,0238$), nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,3930$; $p = 0,0016$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby a věk v době diagnózy ($r = -0,2423$; $p = 0,0557$), nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby a histologický grading ($r = 0,2562$; $p = 0,0427$), stupeň akutní kožní postradiační reakce a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,4053$; $p = 0,0005$), hladina CEA před léčbou a histologický grading ($r = 0,2759$; $p = 0,0238$), výše spodního okraje nádoru od anu v cm a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,3006$; $p = 0,01031$), pT a hladina hemoglobinu před léčbou ($r = 0,3401$; $p = 0,0049$), pT a počet leukocytů v periferní krvi před léčbou ($r = 0,3131$; $p = 0,0105$), pT a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,4155$; $p = 0,0009$), celková dávka radioterapie a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,3194$; $p = 0,0107$), celková dávka radioterapie a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2790$; $p = 0,0176$), počet frakcí radioterapie a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2980$; $p = 0,0110$).

Byly nalezeny následující korelace, které nebyly signifikantní, ale u kterých byl nalezen trend ($p < 0,10$) k signifikantní korelaci: tumor infiltrující lymfocyty a onkoprotein p53 ($r = 0,1975$; $p = 0,0895$), procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2427$; $p = 0,0641$), membránový EGFR a histologický grading ($r = 0,2187$; $p = 0,0595$), stupeň membránové positivity EGFR a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = 0,2287$; $p = 0,0713$), stupeň membránové positivity EGFR a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = -0,2359$; $p = 0,0627$), stupeň membránové positivity EGFR a stupeň kožní postradiační reakce ($r = 0,2048$; $p = 0,0844$), procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních a výše spodního okraje nádoru od anu v cm ($r = 0,2192$; $p = 0,0588$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a nadir trombocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2509$; $p = 0,0622$), počet leukocytů v periferní krvi před léčbou a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = -0,2115$; $p = 0,0933$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby ($r = 0,2536$; $p = 0,0617$), hladina CEA před léčbou histologický grading ($r = -0,2553$; $p = 0,0650$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby a stupeň akutní gastrointestinální toxicity ($r = 0,2308$; $p = 0,0760$), hladina CEA před léčbou a věk v době diagnózy ($r = -0,2456$; $p = 0,0762$), výše spodního okraje nádoru od anu v cm a stupeň akutní kožní postradiační reakce ($r = 0,2033$; $p = 0,0868$), pT a nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby ($r = -0,2478$; $p = 0,0522$). Obdobné korelace byly získány i v podskupině pacientů léčebných pooperační adjuvantní radiochemoterapií [9].

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) bylo z 10 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a disease free survival) vyselektováno následujících 6 signifikantních nezávislých prognostických faktorů ve vztahu k celkovému přežití [tab.8]: tumor infiltrující lymfocyty (risk ratio = 0,9971; $p = 0,0055$), stupeň membránové positivity EGFR (risk ratio = 2,9547; $p = 0,0167$), počet trombocytů v periferní krvi před léčbou (risk ratio = 0,9882; $p = 0,0273$), nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby (risk ratio = 0,9375; $p = 0,0381$), nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby (risk ratio = 1,6122; $p = 0,0330$) a disease free survival (risk ratio = 0,9957; $p = 0,0017$).

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) vyšel signifikantně z 9 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, celková dávka radioterapie a věk v době diagnózy) jako jediný nezávislý prognostický faktor ve vztahu k bezpříznakovému období (disease free survival) věk v době diagnózy (risk ratio = 0,9242; $p = 0,0186$). Ostatní proměnné nebyly signifikantní na hladině 0,05, ale byl prokázán trend ($p < 0,10$) pro procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních (risk ratio = 0,9124; $p = 0,0674$) a procento exprese VEGF (risk ratio = 0,9836; $p = 0,0724$).

Při multivariantní analýze (Coxově regresní analýze) byly z 8 proměnných (tumor infiltrující lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové positivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento

nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a celková dávka radioterapie) vyselektovány následující 2 významné nezávislé prognostické faktory ve vztahu k době do lokální recidivy nádoru [tab.9]: tumor infiltrující lymfocyty (risk ratio = 1,0016; p = 0,0277) a procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních (risk ratio = 1,0477; p = 0,0113). Ostatní proměnné nebyly významné na hladině 0,05, ale byl prokázán silný trend (p < 0,10) pro procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních (risk ratio = 0,9590; p = 0,0522). (**Tab. 8, 9**)

Tabulka č. 8: Multivariantní analýza (Coxova regresní analýza) - významné nezávislé faktory ve vztahu k celkovému přežití, regresivní model vytvořený selekčním algoritmem z 10 proměnných (tumor infiltrující T lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové pozitivivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou, nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby, nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby a disease free survival

Nezávislý prognostický faktor celkového přežití	Risk ratio	p-value
tumor infiltrující T lymfocyty	0,9971	0,0055
stupeň membránové pozitivivity EGFR	2,9547	0,0167
počet trombocytů v periferní krvi před léčbou	0,9882	0,0273
nadir hladiny hemoglobinu v průběhu léčby	0,9375	0,0381
nadir leukocytů v periferní krvi v průběhu léčby	1,6122	0,0330
disease free survival	0,9957	0,0017

DISKUSE A ZÁVĚR

V rámci této retrospektivní studie nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v přežití [tab.6, grafy 1-5] ani počtu či lokalizaci recidiv [tab.7] při porovnání výsledků krátké předoperační série radioterapie, dlouhé předoperační série radioterapie bez potence chemoterapií, předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie, pooperační adjuvantní radiochemoterapie, adjuvantní pooperační radioterapie bez potence chemoterapií a „sandwich techniky“ krátké předoperační radioterapie následované pooperační radioterapií lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. V roce 2000 bylo na našem oddělení ustoupeno od léčby krátkou serií předoperační radioterapie a „sandwich techniky“ radioterapie. Současným standardem léčby lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta na našem odděle

Tabulka č. 9: Multivariantní analýza (Coxova regresní analýza) - významné nezávislé prognostické faktory ve vztahu k době do lokální recidivy nádoru, regresivní model vytvořený selekčním algoritmem z 8 proměnných (tumor infiltrující T lymfocyty, procento nádorových buněk EGFR membranosně a cytoplazmaticky pozitivních, stupeň membránové pozitivivity EGFR, procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních, procento nádorových buněk EGFR cytoplazmaticky pozitivních, procento exprese VEGF, počet trombocytů v periferní krvi před léčbou a celková dávka radioterapie)

Nezávislý prognostický faktor doby do lokální recidivy nádoru	Risk ratio	p-value
tumor infiltrující T lymfocyty	1,0016	0,0277
procento nádorových buněk EGFR membranosně pozitivních	1,0477	0,0113

ni je předoperační neoadjuvantní radiochemoterapie dávkou 45 Gy ve 25 frakcích, 5 frakcí za týden, na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou, následně boost 5,4 Gy ve 3 frakcích s konkomitantní chemoterapií 5-fluorouracilem 200 mg/m² / den v kontinuální infuzi po dobu radioterapie. Po operaci je v případě pTNM III. stadia a nebo přítomnosti rizikových faktorů pTNM II. stadia podávána adjuvantní chemoterapie. V rámci klinické studie je možné nahradit potenciaci radioterapie intravenózní aplikací leukovorinu a 5-fluorouracilu perorální formou chemoterapie [10].

Statisticky významně horší přežití bylo u pacientů, kteří nebyli operováni (z důvodu pokročilosti nádorového onemocnění, kontraindikace celkové anestezie při interní komorbiditě či nesouhlasu pacienta s chirurgickým výkonem) a byli léčeni samotnou radioterapií nebo radiochemoterapií bez chirurgického výkonu [tab.6, graf 5].

Výsledky této studie ukazují korelace exprese receptoru pro epidermální růstový faktor, tumor infiltrujících T lymfocytů s použitím protilátky proti antigenu CD3, vaskulárním endotelálním růstovým faktorem a onkoproteinem p53 ve vztahu k laboratorním a klinicko-patologickým charakteristikám pacientů ozařovaných pro adenokarcinom rekta, nezávislé prognostické faktory k celkovému přežití, bezpříznakovému období a lokální recidivě.

Poděkování: Studie byla podpořena z prostředků Běhů Terry Foxe.

LITERATURA

- Vokurka J., Adam Z., Žaloudík J., et al.: Kolorektální karcinom s. 95-110. V: Adam Z., Vorlíček J., Vaníček J. et al.: Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. 2. vydání Grada Publishing, a. s. 2004, 684 s.
- Klener P., Žaloudík J.: Nádory trávicí trubice s. 397-415. V: Klener P.: Klinická onkologie Galén 2002, 686 s.
- Kocáková I., Soumarová R.: Chemoradioterapie karcinomu konečníku s. 62-72. V: Štampa P., Soumarová R., Kocáková I.: Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. Galén 2005, 167 s.
- Dvorak J., Voboril R., Hladík P., et al.: Preoperative neoadjuvant radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. Eur J Cancer 2005; Suppl. 693. Abstract.
- Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiochemotherapy for rectal adenocarcinoma. Ann Oncol 2005; 16, Suppl. 2, pp. 288-289: 68. Abstract.
- Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Adjuvant postoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterol 2005; 52, Suppl 1, A175, T12-P-04. Abstract.
- Dvorak J., Petera J., Vesely P., et al.: „Sandwich technique“ preoperative and postoperative radiotherapy for rectal adenocarcinoma: a retrospective evaluation of 82 patients treated in 1995-2000. 1. Konference SROBF. Hradec Králové, 25. 2.-26. 2. 2005. Sborník příspěvků, s. 29-33. Abstract.
- Dvorak J., Voboril R., Vesely P., et al.: Palliative radiotherapy for inoperable rectal adenocarcinoma. Hepatogastroenterol 2005; 52, Suppl 1, A175, T12-P-05. Abstract.
- Dvořák J., Veselý P., Tomšová M., Melichar B., Petera J., Tyčová V., Nová M.: Expres EGFR a VEGF ve vztahu k toxicitě pooperační adjuvantní radiochemoterapie adenokarcinomu rekta - pilotní studie. 2. Konference SROBF. Hradec Králové, 3. 3.- 4. 3. 2006. Sborník příspěvků s. 224-229. Abstract.
- Kocáková I., Špelda S., Kocák I., et al.: Předoperační chemoradioterapie s kapecitabinem v léčbě lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta. Klin. Onkol. 2003; 16 (2): 60-67.

Došlo: 10. 1. 2006
Přijato: 30. 1. 2006