

KARCINOM TRAČNÍKU A REKTOSIGMATU**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom tračnicku a rektosigmoideálního spojení (C18 a C19) je třetí nejčastější malignitou u žen a čtvrtou u mužů¹⁾. Jeho incidence trvale stoupá, v roce 1998 dosáhla 50/100 000 obyvatel. Úmrtnost na kolorektální karcinom (ročenka nesprávně uvádí kumulativní data pro diagnózy C18–C21) stoupá pomaleji než jeho incidence. Tento pozitivní trend je pravděpodobně způsoben zahájením screeningových programů.

Karcinom rekta tvoří v ČR 3,7% všech nádorových onemocnění. Jeho incidence činí 20,9/100 000 obyvatel.

Oba nádorové typy se liší charakterem šíření (lokoregionální – karcinom rekta, vzdálené metastazování – karcinom tračnicku) i možnostmi operativy (u karcinomu rekta omezené možnosti resekce z důvodu anatomické blízkosti dalších orgánů) a protinádorové léčby (radioterapie nepoužitelná pro karcinom tračnicku).

Rizikové faktory

Zárodečné mutace genu *APC* (gen pro familiární adenomatózní polypózu) a genů *MMR* systému (HNPCC, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom, Lynchův syndrom) jsou zodpovědné za méně než 5% případů onemocnění²⁾. Nosič mutovaného genu onemocnění s pravděpodobností 80–100%.

Naprostá většina těchto nádorů však vzniká jako důsledek komplexního působení mezi faktory genetickými a faktory nesprávného životního stylu^{3, 4)}.

Ve většině epidemiologických studií je popisován vyšší výskyt nádorů u osob s vyšší spotřebou červeného masa³⁾. Způsob tepelné úpravy masa na riziko vzniku nádoru byl studován, publikované výsledky jsou však rozporuplné⁵⁾. V metaanalýze 13 klinických studií byl nalezen vztah mezi výší energetického příjmu potravy a incidencí nádoru tlustého střeva⁶⁾. Alkohol modifikuje *RR* onemocnění zcela minimálně (metanalýza 27 studií, *RR* 1,1; dva ekvivalenty alkoholického nápoje za den vs žádný nápoj)⁷⁾. I když vláknina je stále považována za ochranný faktor⁸⁾, poslední randomizované studie neprokazují žádný prospěch na snížení incidence adenomů a karcinomu tlustého střeva u skupin osob užívajících velké denní dávky vlákniny⁹⁾. Vyšší denní spotřeba vápníku pravděpodobně snižuje riziko onemocnění kolorektálním karcinomem¹⁰⁾. Při studiu incidence nádorů tlustého střeva a spotřeby vitamínů byl nalezen inverzní vztah pro vitamín E (*RR* pro nejvyšší vs nejnižší kvintil, 0,32)¹¹⁾ a vitamín D (OR 0,6 pro nádory tračnicku a OR 0,5 pro nádory rekta)¹²⁾.

Použití vyšších denních dávek kyseliny acetylsalicylové snižuje riziko onemocnění přibližně o 30%¹³⁾ a úmrť o 40%¹⁴⁾. Dávky nižší (375 mg/den) riziko vzniku nádorů tračnicku nemění¹⁵⁾.

Orální kontraceptiva snižují riziko vzniku karcinomu tlustého střeva o 18% – 40%¹⁶⁾. Příčinu tohoto jevu je třeba hledat ve snížení koncentrací žluči ve střevě a v přímém působení estrogenů na střevní sliznici. Podobně metaanalýza 18 epidemiologických studií¹⁷⁾ prokázala 20% snížení rizika vzniku nádoru tračnicku a 19% snížení rizika vzniku nádorů rekta u žen užívajících hormonální substituční léčbu. Efekt HST byl více vyznačen v průběhu jejího užívání než po jejím ukončení (*RR* 0,66).

Vyšší fyzická aktivita snižuje riziko onemocnění o 40 – 50 %¹⁸⁾.

Kouření zvyšuje četnost výskytu adenomů i invazivních karcinomů tlustého střeva⁴⁾ téměř dvojnásobně (*RR* 1,81).

Nemocní s idiopatickými střevními záněty mají zvýšené riziko onemocnění kolorektálním karcinomem, zvláště v případech doprovodné primární sklerózující cholangitidy¹⁹⁾. Po desetiletém průběhu pankolitidy je riziko vzniku nádoru 1–2% ročně. Tyto nádory obvykle nevznikají, na rozdíl od sporadických forem, na podkladě adenomů.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i> : 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⁾ 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 sigmoidu z karcinomu céka.

N – Regionální mizní uzliny

NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v 1 až 3 regionálních mizních uzlinách
N2	metastázy ve 4 nebo více regionálních mizních uzlinách

Poznámka: Nádorové ložisko o průměru více než 3 mm v perirektální nebo perikolické tukové tkáni bez histologického průkazu zbytku mizní uzliny v ložisku se klasifikuje jako metastáza v regionální mizní uzlině. Nádorové ložisko o průměru do 3 mm se však klasifikuje v kategorii T, jako diskontinuální šíření, tj. T3.

M – Vzdálené metastázy

MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

ROZDĚLENÍ DO STADIÍ

TNM		Dukes	Aster – Coller	modifikovaný Astler – Coller
Stadium 0	Tis N0 M0			
Stadium I	T1 N0 M0	A	A	A
	T2 N0 M0	A	B1	B1
Stadium II	T3 N0 M0	B*	B2	B2
	T4 N0 M0	B*	B2	B3
Stadium III	T1–2 N1 M0	C*	C1	C1
	T3 N1 M0	C*	C2	C2
	T4 N1 M0	C*	C2	C3
	jakékoliv T N2 M0	C*	–	–
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv N M1	D	–	–

*Poznámka: *) Dukes B se skládá ze skupiny prognosticky příznivější (T3 N0 M0) a prognosticky horší (T4 N0 M0), stejně tak u Dukes C (jakékoliv T N1 M0 a jakékoliv T N2 M0).*

Prognostické faktory

Za prokázané prognostické faktory lze považovat rozsah onemocnění, předoperační hodnotu CEA a cévní invazi²⁰. Méně je prokázán prognostický význam histologického grade, positivity resekčních okrajů a ztráty heterozygoty 18q²⁰. Nemocní s nádory, které vykazují mikrosatelitovou nestabilitu, mají lepší prognózu a lepší odpověď na protinádorovou léčbu²¹. Protichůdné výsledky byly publikovány pro onkosupresorový gen *p53*²²) a další molekulární markery.

Klinické příznaky

Malé nádory jsou obvykle asymptomatické. Příznaky, které se vyskytují u kolorektálního karcinomu mohou mít i benigní příčinu:

- krvácení do stolice (mikroskopické, makroskopické), anémie
- nádory v levé polovině střeva: zácpa, subileus, ileus, bolest
- nádory v pravé polovině střeva: anemizace a celkové příznaky (hubnutí, únava, břišní dyskomfort, bolest břicha)

K méně obvyklým patří hluboká žilní trombóza, proteinurie, bakteriémie.

Při generalizaci do jater se setkáváme s bolestí, hepatomegalií a žloutenkou.

Diagnostický postup

Lokální rozsah nádoru zjistíme pomocí CT břicha a malé pánve. Invazi do stěny střevní nejlépe posoudí transrektální ultrazvuk provedený v průběhu endoskopického výkonu. Při ní také verifikujeme nádorové onemocnění. Skiagramem hrudníku pátráme po metastatickém postižení plic. Předoperační stanovení CEA má prognostický význam. V případě pozitivní rodinné anamnézy a splnění kritérií ke genetickému testování (příloha 6.) odesíláme pacienta na specializované vyšetření.

Léčebný postup pro karcinom tračnicku a rekto-sigmoideálního spojení

Terapie úvodních stádií Duke`s A, B a C je zahajována chirurgickým výkonem. Laparoskopické výkony nejsou považovány za odpovídající chirurgický výkon. Indikována je laparotomie s odstraněním tumoru a en block resekcí mizních uzlin²³⁾. Nové studie prokázaly malou pravděpodobnost mikroskopického šíření rozsevu od primárního nádoru, a proto je resekce s lemem 2 cm od makroskopického okraje nádoru považována za adekvátní chirurgický výkon²⁴⁾.

Adjuvantní léčba nemocných

Adjuvantní chemoterapie má nezastupitelné místo v léčbě pacientů s nádory stádia Duke`s C. Její podání snižuje riziko úmrtí o 18%²⁵⁾, resp. o 30%²⁶⁾ v závislosti na typu adjuvantní léčby. Jako nejúčinnější se jeví chemoterapie šesti cykly 5FU a LV, a proto je považována za léčbu standardní. Podání chemoterapie FUFA bolusově nebo formou kontinuálního podání dle De Gramonta (LV5FU2) je stejně protinádorově účinné, ovšem režim LV5FU2 je méně toxický²⁷⁾. Stejnou účinnost jako referenční FUFA podaná bolusově má také 12 týdenní kontinuální infuze 300 mg 5FU / m²/den⁵⁹⁾. Přidání levamisolu, edrekolomabu nebo INFα k dvojkombinaci FUFA zvyšuje toxicitu bez odpovídajícího zlepšení přežití²⁸⁾. V důsledku zvýšeného počtu toxických úmrtí a/nebo statistickému trendu k horším klinickým výsledkům byly zastaveny klinické zkoušky s adjuvantním podáním raltitrexedu (PETACC 1) a IFL (irinotekan s bolusovým podáním FUFA (C89803)). Naopak předběžné výsledky studie MOSAIC²⁹⁾ (FOLFOX vs LV5FU2, 2246 nemocných, 3-leté DFS 77,8% vs 72,3%, 23% RR) jsou velmi povzbuzující, avšak pro krátkou dobu sledování není dosud možné její závěry akceptovat pro rutinní klinickou praxi. Adjuvantní léčba kapecitabinem⁶¹⁾ nebo UFT (NASABP C06) je stejně účinná, jako léčba bolusovým FUFA režimem.

Adjuvantní chemoterapie ve stádiu Duke`s B je předmětem odborných sporů. Metaanalýza studií NSABP C01–C04 prokazuje redukci počtu úmrtí o 30%<sup>25)</sup> při podání chemoterapie. Také nejnovější studie QUASAR s 3528 randomizovanými pacienty stádia Duke`s B prokazuje zvýšení počtu nemocných přežívajících pět let při podání adjuvantní léčby o 1–5%⁶²⁾. Naproti tomu studie IMPACT²²⁶⁾ naopak žádný efekt léčby nenachází (EFS 73% vs 76%, ns). Za této situace je na řadě pracovišť doporučeno podání adjuvantní chemoterapie FUFA u rizikových jedinců s nádory stádia Duke`s B (tab 1.).

Adjuvantní chemoterapie musí být zahájena do 3–5 týdnů od operace. Je podávána pouze nemocným ve stavu PS 2 a lepším. Kumulativní data prokazují, že nemocní ve věkové skupině nad 70 let mají stejný prospěch z podávané léčby (delší TTP, vyšší OS) jako nemocní mladší³⁰⁾. Toxicita není u těchto nemocných zvýšená a věk tedy není kritériem k nepodání adjuvantní chemoterapie.

Tabulka 1.: Indikace nemocných s nádory tračnicku a rektosigmoideálního přechodu stádia Duke`s B k adjuvantní chemoterapii FUFA:

<i>Nádor T₄</i>
<i>Grade 3</i>
<i>Mucinózní karcinom</i>
<i>Těsný okraj resekce (<2 cm)</i>
<i>Nedostatečné vyšetření mizních uzlin (<6)</i>
<i>Exulcerující nádor</i>
<i>Extramurální angioinvaze nebo lymfangioinvaze</i>
<i>Manifestace nádoru ileózním stavem</i>
<i>Předoperační elevace CEA</i>

Léčba generalizovaného onemocnění

Nemocní v dobrém celkovém stavu a s lokalizovaným generalizovaným onemocněním jsou kandidáty chirurgické resekce. U ostatních pacientů podáváme systémovou léčbu. Při rozhodování o dalším průběhu léčby vždy zvažujeme možnost resekce metastatického onemocnění.

Podání chemoterapie prodlužuje medián přežití pacientů ve srovnání s podpůrnou léčbou o 3,7 měsíce (což zvyšuje šesti a dvanáctiměsíční přežití o 16%³¹⁾). Vliv na kvalitu života byl ve většině studií s tímto designem nedostatečně zhodnocen a nelze se k němu vyjádřit.

Za standardní paliativní režim, se kterým je srovnávána účinnost novějších typů léčby, je FUFA s počtem léčebných odpovědí kolem 12% a celkovým přežitím 12 měsíců³²⁾. Kapecitabinem lze dosáhnout vyššího počtu léčebných odpovědí (RR 24,8% vs 15,5%), celkové přežití však není ovlivněno (12,5 vs 13,3 měsíce, ns.)³³⁾. O málo nižší účinnost než kapecitabin má UFT (RR UFT vs FUFA, 11% vs 9%, OS 12,2 vs 11,9 měsíců)³⁴⁾. Moderními infúzními režimy s 5FU a LV lze zdvojnásobit počet léčebných odpovědí (14,4% vs 32,6%) , přežití však opět není prodlouženo³⁵⁾. Stejného počtu léčebných odpovědí jako u FUFA režimů lze docílit monoterapií raltitrexedem³⁶⁾. Ve dvou ze tří publikovaných studií bylo celkové přežití pacientů shodné, v jedné kratší ve větvi s raltitrexedem³⁷⁾. Teprve trojkombinace 5FU, LV a irinotekan (FOLFIRI) přináší kromě vysokého počtu léčebných odpovědí také prodloužení přežití nemocných ve srovnání s pacienty, kteří jsou léčeni pouze 5FU a LV³⁸⁾ (FOLFIRI vs FUFA, RR 41% vs 23%, OS 17,4 vs 14,1 měsíce). Trojkombinace FUFA + oxaliplatin (FOLFOX) má vyšší aktivitu než infúzní FUFA ve smyslu léčebných odpovědí, delšího času do

progrese, nikoliv však celkového přežití (FOLFOX vs FUFA, RR 51% vs 22%, TTP 9,0 vs 6,2 měsíce, OS 16,2 vs 14,7 měsíce)³⁹), což je pravděpodobně způsobeno pouze nízkou statistickou silou studie, která změnu OS nemůže vzhledem k nízkému počtu zařazených pacientů prokázat⁶⁰). Sekvence obou nových léčebných režimů neovlivňuje léčebný výsledek, jak prokázala studie FOLFOX/FOLFIRI vs FOLFIRI/FOLFOX (TTP, OS shodné pro obě sekvence, profil toxicity hovoří ve prospěch první z uvedených)⁴⁰). Dlouhodobým vývojem režimů FOLFOX se ukázal jako nejúčinnější režim FOLFOX7⁴¹), který je po úvodních šesti aplikacích s oxaliplatinou dále podáván pouze jako režim LV5FU2, a u kterého se následná reindukce oxaliplatinou používá v případě opětovné progrese nádoru u těch nemocných, kteří vykazovali při iniciální léčbě stabilizaci nebo léčebnou odpověď. Pro praxi je také velmi důležitá loni publikovaná studie, která odpověděla na otázku, zda v případě stabilizace nemoci nebo léčebné odpovědi na režim FOLFIRI podat omezený počet cyklů nebo léčit až do progrese onemocnění⁴²). Bylo zjištěno, že nemocní, kterým bylo podáno 8 cyklů chemoterapie FOLFIRI přežívají stejně dlouho, jako nemocní léčení do progrese. Kratší doba léčby s nižší toxicitou se tak stává novým léčebným standardem.

Na základě publikovaných dat lze považovat za indikovanou léčbu první linie chemoterapii FOLFIRI nebo FOLFOX u mladších pacientů v celkově dobrém stavu a u pacientů, u kterých předpokládáme chirurgickou resekci metastatického postižení. U ostatních pacientů je možné podat FUFA režim, kapecitabin nebo raltitrexed. V dlouhodobém horizontu bude možné uvažovat o podání kombinace FOLFIRI + bevacizumab, která vede k signifikantně delšímu přežívání nemocných (FOLFIRI+bev vs FOLFIRI, TTP 10,6 vs 6,2 měsíce, MS 20,3 vs 15,6 měsíce)⁴³). Také cetuximab, monoklonální protilátka proti EGFR, prokazuje v monoterapii i v kombinaci vysokou aktivitu, a patří mezi perspektivní léky zvyšující spektrum protinádorových léků u této diagnózy⁶³).

Samostatným okruhem cytostatické terapie kolorektálního karcinomu je intraarteriální aplikace používaná k terapii jaterních metastáz. U více než 40% pacientů s kolorektálním karcinomem se manifestují synchronně event. metachronně jaterní metastázy. Po radiální resekci jaterních metastáz může přežít 5–let 25–37% pacientů. Ojediněle je po resekci popisováno 10–leté přežití 22% pacientů⁴⁴), avšak tento benefit nebyl prokázán v žádné randomizované studii. V kontrastu s tím je ojedinělé dlouhodobé přežívání pacientů, kteří resekci nepodstoupili⁴⁵).

U 2/3 pacientů po resekci dochází k recidivě v játrech samotných nebo jako součást systémové diseminace. V poslední době bylo publikováno několik studií kombinující systémovou a intraarteriální chemoterapii po radikální resekci jaterních metastáz. Mersch a kol⁴⁶) srovnává ia. CHT + sys. CHT vs. syst. CHT s negativním výsledkem ve smyslu zlepšení přežití pro kombinované rameno. Kemeny MM a kol⁴⁷) srovnává ia. CHT + sys. CHT vs. observace se stejným výsledkem a Lorenz a kol⁴⁸) srovnává ia. CHT vs. observace samotná rovněž s negativním výsledkem ve smyslu zlepšení přežití. Jediná práce, která potvrzuje oprávněnost adjuvantní CHT po resekci jaterních metastáz je studie z MSKCC Kemeny N a kol⁴⁹), kde kombinovaná ia. CHT + sys. CHT vs. sys. CHT snižuje riziko jaterní recidivy a zlepšuje celkové přežití. Je však nutno konstatovat, že jako systémová CHT, zde byla použita FUFA a že v současné době je evidentní, že tato kombinace je překonána kombinacemi FOLFIRI i FOLFOX. Na výsledky studií s novějšími preparáty se teprve čeká. Intraarteriální chemoterapie neresekabilních jaterních metastáz tedy zatím sice dosahuje ve srovnání se systémovou chemoterapií vyšší četnosti léčebných odpovědí (mezi 50–70 %), ale podle metaanalýzy⁵⁰) nedosahuje statisticky významného prodloužení přežití, a proto ji nelze považovat za standardní postup.

Další možností je použití ia. CHT u pacientů potenciálně resekabilních a využít vyšší frekvence odpovědí než sys. CHT před plánovanou resekci. Tyto práce jsou ve stádiu studií fáze I a II.

Intraarteriální chemoterapie má kromě problematické účinnosti i další limitace, především komplikace spojené se zavedením i.a. přístupu, vysoké riziko systémové diseminace⁵¹), hepatitidy a biliární sklérozy⁵²). Z tohoto důvodu je třeba indikaci důkladně zvážit a tým lékařů klinický onkolog, chirurg a invazivní radiolog je nutností.

Léčebný postup pro karcinom rekta

Primární operační výkon je indikován u nemocných s nádory stádia Duke`s A. Typ operačního výkonu je ovlivněn lokalizací nádoru a jeho rozsahem.

Onkologická léčba nemocných s nádory stádia Duke`s B a C je naprosto nezbytná, neboť riziko lokální recidivy se pohybuje mezi 10% – 60% (pětileté přežití činí 33%, resp. 70%)⁵³).

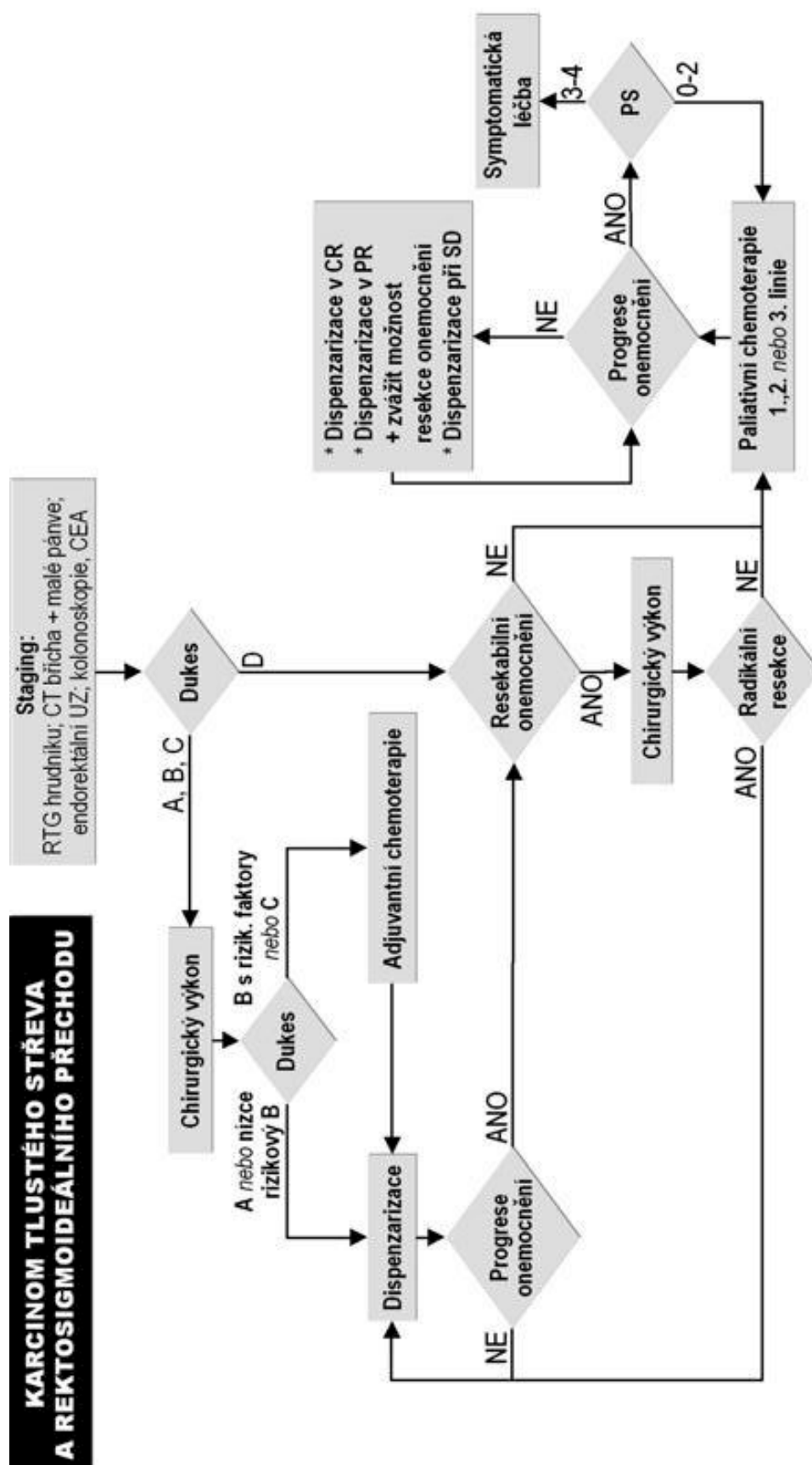
Za optimální léčbu je v poslední době stále častěji považována předoperační chemoradioterapie, neboť ta účinně snižuje nejen počet lokálních recidiv (OR 0,49), ale i nádorovou mortalitu (OR 0,71) a celkové přežívání nemocných (OR 0,84) ve srovnání s nemocnými, kteří jsou léčeni pouze chirurgicky⁵⁴).

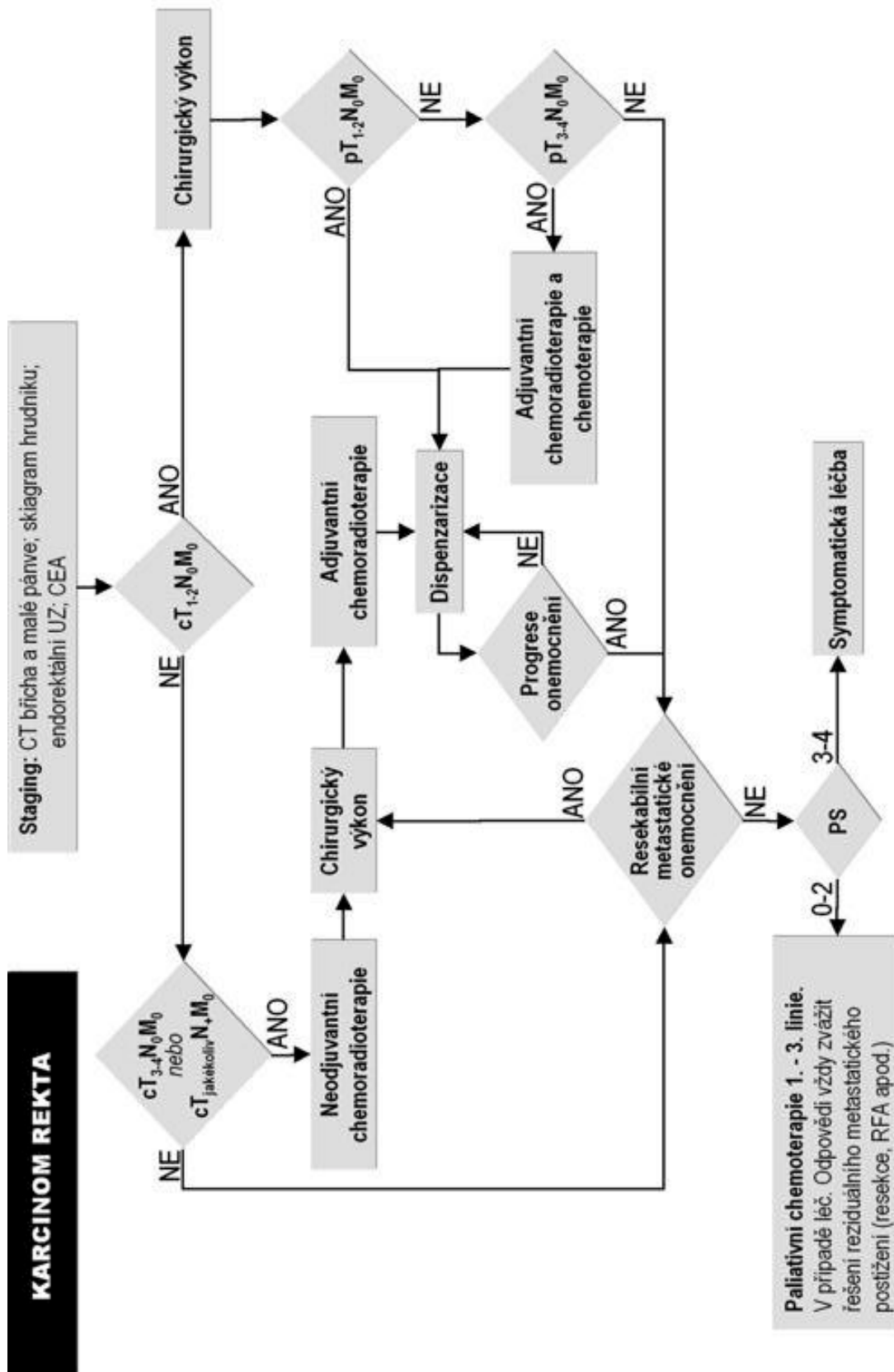
Dostupné studie s použitím pooperační léčby prokazují, že adjuvantní chemoradioterapie snižuje účinněji než adjuvantní chemoterapie riziko lokoregionálního selhání, celkové přežití však neovlivňuje⁵⁵). Kontinuální podání 5FU v průběhu radiace je účinnější než bolusové aplikace⁵⁶).

Po neoadjuvantní léčbě a následném chirurgickém výkonu je nemocným na pracovištích autorů podáno šest cyklů adjuvantní chemoterapie FUFA.

Problematika optimálního léčebného režimu je studována v rozsáhlých klinických zkouškách třetí fáze, jejichž výsledky lze očekávat v nejbližších letech.

Paliativní chemoterapie se řídí zásadami, které jsou uvedeny pro léčbu nádorů tračnicku a rektosigmoideálního přechodu.





Léčebná schémata

Chemoterapie**Adjuvantní chemoterapie:**

LV	iv bolus	25 mg/m ²	1.–5. den	a 28 dní	6 cyklů
5FU	iv bolus	425 mg/m ²	1.–5. den	a 28 dní	6 cyklů

Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie:

5FU	ki	225 mg/m ²	každý ozařovací den		
nebo					
kapecitabin	po	800 mg/m ²	každý ozařovací den 2x denně		

Paliativní chemoterapie 1. linie:

Irinotekan	30 min inf.	180 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
LV	2 hod inf	200 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	iv bolus	400 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	46 hod ki	2400–3200 mg/m ²	1–2. den	a 14 dní	
nebo					
LV	2 hod inf	200 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	iv bolus	400 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	46 hod ki	2400–3200 mg/m ²	1–2. den	a 14 dní	
nebo					
raltitrexed	15 min inf	3,5 mg/m ²	1. den	a 21 dní	
nebo					
kapecitabin	po	2x 1250 mg/m ²	1.–14. den	a 21 dní	

Paliativní chemoterapie 2. linie:

oxaliplatina	1 hod inf.	130 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
LV	2 hod inf	200 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	iv bolus	400 mg/m ²	1. den	a 14 dní	
5FU	46 hod ki	2400–3200 mg/m ²	1–2. den	a 14 dní	
nebo					
kapecitabin	po	2x 1250 mg/m ²	1.–14. den	a 21 dní	

Intraarteriální chemoterapie:

5FU	24 hod ki	3000 mg/m ²	1. den	a 7 dní	12 cyklů
-----	-----------	------------------------	--------	---------	----------

Pozn.: Chemoterapie FOLFOX je po 6. aplikacích nahrazena infuzní léčbou FUFA. Reindukce oxaliplatiny pouze v případě progresu onemocnění u těch pacientů, kteří při úvodní léčbě dosáhli stabilizace nebo regrese onemocnění. Denní dávku kapecitabinu podáváme ve dvou dílčích dávkách. Prodloužení délky infuze irinotekanu z 30 na 90 minut zvyšuje hematologickou toxicitu a snižuje akutní cholinergní syndrom.

Radioterapie

Definována pouze pro nemocné s karcinomem rekta. V léčbě karcinomu tračnicku se používá jen v paliativní léčbě, která není protokolem specifikována.

RADIOTERAPIE KARCINOMU REKTA

Technika	4 pole – „box“		
	ve zvláštních případech technika 3 polí nebo 2 protilehlých polí		
	2 laterální pole		
Poloha nemocného	Vleže na břiše, ruce pod hlavou.		
Další podmínky ozařování	Naplněný močový měchýř během simulace i ozařování. Kontrastní náplň rektu a tenkého střeva při simulaci		
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární nádor nebo lůžko primárního nádoru, perineální jizva po abdominoperineální resekci a spádová lymfatika:	PTV 1	
	vnitřní a společné ilické uzliny u nádorů T3		
	vnitřní, zevní a společné ilické uzliny u nádorů T4		
	lůžko tumoru	PTV 2	
Vymezení ozařovaného objemu	Kraniální okraj: spojení L5 S1. Kaudální okraj: 3 cm distálně od nádoru nebo dolní kraj foramina obturatoria (použije se vymezení, které je distálnější). Kaudální okraj perineální jizvy po abdominoperineální resekci. Laterální okraje: 1,5 cm laterálně za kostěným okrajem pánve v nejširším místě. Dorsální okraj: 1 cm za vnitřním okrajem sakra. Ventrální okraj: Zadní okraj symfýzy u nádorů T3, přední okraj symfýzy u nádorů T4.		PTV 1
	Lůžko tumoru s lemem 3 cm	PTV 2	
	Kritické orgány	tenké střevo	
	Celková dávka	46 Gy	PTV 1
		do celkové dávky 54 Gy (nejsou-li v PTV 2 kličky tenkého střeva)	PTV 2
Dávka na frakci	1.8 – 2 Gy		

Pozn. Nezbytná modifikace všech polí vykrývacími bloky. (Vykrytí „rohů“ u předozadních polí, vykrytí sakra a retrosakrálního prostoru u laterálních polí, krytí perinea tak, aby byla ozářena pouze jizva). Při předoperačním ozařování pouze PTV 1

Dispenzární schéma

V dnešní době se můžeme setkat s velkou variabilitou dispenzárních schémat pro nemocné s kolorektálním karcinomem, kteří podstoupili radikální chirurgický výkon s následnou adjuvantní léčbou^{57, 58}. Kumulativní data ukazují, že provádění intenzivnějšího poléčebného sledování zvyšuje celkové přežití nemocných (OR 0,67). Dispenzární schéma musí zohlednit charakter recidiv, které se objevují nejčastěji 2 – 3 roky po ukončení léčby⁵⁷.

Na pracovištích KOC se rozhodujeme pro doporučení čtvrtletních návštěv v prvních třech letech po operaci. Následně doporučujeme roční kontroly. Ke standardním vyšetřením patří vždy CEA, CA 19.9, fyzikální vyšetření a ultrazvuk břicha/CT břicha a malé pánve. Kolonoskopii ordinujeme 1x za 3 – 5 let. Rutinní provádění biochemie a skiagramu hrudníku je nepřínosné.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001, Novotvary 1998, Cancer Incidence 1998 in the Czech republic, ISBN 80-7280-041-8
2. Gastroenterology 1999, 116, 1453-1456
3. Oncologist 2000, 5, 393-404
4. J NCI 2000, 92, 1178-1181
5. Lancet 1999, 353, 703-707
6. Advances in the biology and therapy of colorectal cancer in M.D. Anderson's Thirty Seventh Annual Clinical Conference. Houston, Texas, 1993
7. Cancer Causes Control 1990, 1, 59-68
8. Lancet 2003, 361, 1496-1501
9. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
10. NEJM 1999, 340, 101-107
11. Cancer Res 1993, 53, 4230-4237
12. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996, 5, 897-900
13. J NCI 1993, 85, 307-311
14. Cancer Res 1993, 53, 1322-1327
15. J NCI 1993, 85, 1220-1224
16. http://www.medscape.com/viewarticle/421497_print
17. Am J Med 1999, 106, 574-582
18. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001, 10, 287-301
19. Am J Gastroenterol 1997, 92, 1285-1288
20. Arch Pathol Lab Med 2000, 124, 958-965
21. NEJM 2001, 344, 1196-1206
22. Int J Cancer 2002, 99, 597-602
23. www.nccn.org

24. Cancer 1995, 76, 388–392
25. JCO 1999, 17, 1349–1355
26. Semin Oncol 2001, 28, dopl 1., 14–19
27. JCO 2003, 21, 2896–2903
28. Educational book ASCO 2002, 228–239
29. Proc. ASCO 2003, Abst. 1015
30. NEJM 2001, 345, 1091–1097
31. Colorectal Meta-analysis Collaboration. Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
32. JCO 1998, 16, 301–308
33. JCO 2001, 19, 2282–2292
34. JCO 2001, 19, 4093–4096
35. JCO 1997, 15, 808–815
36. Lancet 2002, 359, 1555–1563
37. Educational book ASCO 2002, 240–247
38. Lancet 2000, 355, 1041–1047
39. JCO 2000, 18, 2938–2947
40. Proc. ASCO 2001, Abst. 494
41. Proc. ASCO 2003, Abst. 1016
42. Proc. ASCO 2003, Abst. 1017
43. Proc ASCO 2003, Abst. 3646
44. Ann Surg 1999, 230, 309–318
45. Br J Surg 1995, 82, 1397–1400
46. Eur J Surg Oncol 2000, 26, 468–473
47. JCO 2002, 20, 1499–1505
48. Ann Surg 1998, 228, 756–762
49. NEJM 1999, 341, 2039–2048
50. J NCI 1996, 88, 252–258
51. A Clinical Guide to Therapy, London, Dunitz M.(ed):367–374, 2002
52. JCO 1992, 10, 1112–1118
53. The Oncologist 2001, 6, dopl 4., 29–34
54. JAMA 2000, 284, 543–549
55. J NCI 2000, 92, 388–396
56. NEJM 1994, 331, 502–507
57. www.asco.org
58. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
59. Proc. ASCO 2003, Abst. 180
60. Ann Oncol 2004, 15, 545–549
61. Proc. ASCO 2004, Abst. 3509
62. Proc. ASCO 2004, Abst. 3501
63. Proc. ASCO 2004, Abst. 3510

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid