

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Iveta Šinclová

Radioterapie v léčbě karcinomu rekta a anu

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Olomouc 2012

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené informační zdroje.

Souhlasím s tím, aby má práce byla počita ke studijním účelům Fakulty zdravotnických věd Univerzity Palackého v Olomouci.

V Července dne

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi za cenné připomínky a rady při vypracování méjí bakalářské práce.

Anotace k bakalářské práci

Název práce: Radioterapie v léčbě karcinomu rekta a anu

Název práce v Aj: Radiotherapy in the treatment of carcinoma of the rectum and
anus

Datum zadání: 20. 9. 2011

Datum odevzdání: 11. 5. 2012

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Iveta Šinclová

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce se zabývá radioterapií v léčbě rekta a anu. Práce předkládá všeobecné informace o těchto nádorech, o jejich léčbě a přístrojích používaných k jejich ozáření. Také nastiňuje přehled některých randomizovaných studií a nový trend léčby.

Abstrakt v AJ: This bachelor work deals with radiotherapy in the treatment of carcinoma of the rectum and anus. The work summarizes informations about those tumors and device used for their x-radiation. It also provides an overview of some randomized trials and a new trend of treatment.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, karcinom, rektum, anus, léčba, chemoradioterapie, IMRT

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, carcinoma, rektum, anus, treatment, chemoradiotherapy, IMRT,

Rozsah: 43 s.

OBSAH

ÚVOD.....	6
1. Karcinom rekta a anu.....	7
2.Karcinom rekta.....	8
2.1. Diagnostika a klasifikace.....	8
2.2. Léčba maligního nádoru rekta.....	9
2.3 Recidiva a metastázy tumoru.....	11
3. Karcinom anu.....	14
3.1 Diagnostika klasifikace.....	14
3.2 Léčba maligního nádoru anu.....	15
4. Radioterapie.....	16
4.1 Základní pojmy v radioterapii.....	17
4.2 Rozdělení radioterapie – zdroje záření.....	17
4.2.1 Teleterapie.....	18
4.2.2 Brachyterapie.....	19
4.2.3 Vybavení radioterapie.....	20
4.3 Plánování radioterapie.....	21
4.4 Ozařovací techniky.....	25
4.5 Reakce na radioterapii.....	26
5. Radioterapie v léčbě karcinomu rekta.....	28
5.1 Předoperační radioterapie.....	30
5.2 Intraoperační radioterapie.....	31
5.3 Pooperační terapie.....	32
5.4 Brachyradioterapie.....	33
5.5 Paliativní radioterapie.....	33
5.6 Chemoradioterapie (konkominantní).....	33
5.7 Radioterapie s biologickou léčbou.....	35
6. Radioterapie v léčbě karcinomu anu.....	38
Závěr.....	41
Literatura a zdroje.....	42
Seznam příloh.....	44

Úvod

V posledních letech je patrný vzestup výskytu nádorových onemocnění. Kolorektální karcinom je nejčastější nádorové onemocnění trávicího traktu a vzestup tohoto onemocnění je patrný v zemích kde se často konzumuje maso , živočišné tuky a na druhé straně málo potravin bohatých na vlákninu. To znamená, že jde hlavně o země ekonomicky vyspělé.

Úspěšnost léčby je závislá na včasném vyhledání lékaře. Pokud pacient podceňuje příznaky, je jeho šance na plné vyléčení malá. „Pouze jeden z deseti nemocných přijde k lékaři v době, kdy má karcinom lokalizovaný na sliznici či podslizniční vrstvě trakčníku a šance na plné vyléčení onemocnění jsou maximální. Podobné jsou i výsledky nemocných léčených pro maligní nádor konečníku, který jak svojí lokalizací, tak časnými příznaky může být diagnostikován v časných stádiích.“ (Vysloužil, 2005, s. 191)

Ač je radikální chirurgická léčba pacientů úspěšná a přežívání pacientů pět let po léčbě je až 70 %, přesto přes 10 % pacientů má již při stanovení diagnózy metastázy a onemocnění také přes veškerou léčbu recidivuje. Proto je důležité, aby potenciální pacienti nepřehlíželi první příznaky, měli přístup k informacím o této problematice a nebáli se navštívit lékaře. Je smutným faktem, že Česká republika zaujímá první příčku právě v karcinomu tlustého střeva a konečníku v Evropě. Včasná diagnostika znamená větší šanci na další plnohodnotný život. Karcinom rekta je po stránce epidemiologické, etiologické a histologické v literatuře zařazován do kategorie kolorektálního karcinomu, ovšem strategie léčby se významně odlišuje od terapie karcinomů tlustého střeva.

Tato bakalářská práce je zaměřena na využití radioterapie v léčbě karcinomu rekta a anu. Nejprve je popsáno samotné onemocnění, jeho projevy, možné vyšetřovací metody a možnosti léčby karcinomu. V další části je popsána radioterapie a její použití v léčbě karcinomu rekta a anu a její použití v kombinaci s další léčbou.

1. Karcinom rekta a anu

Nádory rekta mají meziroční nárůst více než 2 500 nových případů. Úmrtnost je relativně vysoká, asi 7 %. Tato vysoká úmrtnost je dána tím, že mnoho případů je diagnostikováno v pokročilém stádiu. U nádorů řitního kanálu jde pouze o asi 200 případů. Jde tedy o nádor spíše vzácný, který se vyskytuje více u žen a ve věkové populaci nad 65 let.

Typickým příznakem nádorů rekta jsou:

- ✓ průjmy či zácpy,
- ✓ pocity neúplného vyprázdnění,
- ✓ přítomnost krve ve stolici,
- ✓ stolice, které jsou v průměru tenčí, než bývají normálně,
- ✓ časté bolesti či křeče břicha,
- ✓ pocity plnosti či nadmutí,
- ✓ ztráta na váze bez jasné příčiny,
- ✓ stálý pocit únavy,
- ✓ pocit jako na zvracení či přímo časté zvracení. (Adam, 2004, s. 96)

Příznaky nádorů anu jsou:

- ✓ nutkání na stolici,
- ✓ poruchy kontinence,
- ✓ inkontinence pro plyny a tekutý obsah,
- ✓ trvalé tlaky,
- ✓ pocit cizího tělesa v řitním kanále,
- ✓ manifestace nádoru jako banální léze. (Vysloužil, 2005, s. 173)

Vzhledem k mnohotvárným a klamným projevům je diagnóza análního nádoru obtížnější.

Určité genetické změny, které jsou dědičné vedou k vyššímu riziku nádorů tlustého střeva a rekta. Nejčastěji jsou zmiňovány tyto dva stavy:

- Hereditární nonpolypózní karcinom tlustého střeva – je zodpovědný přibližně za dvě procenta ze všech nádorů tlustého střeva a konečníku a způsobuje její porucha v genu HPCC. U nositele této poruchy se nádor většinou dříve či později objeví.
- Familiární adenomatózní polypóza – vzácný dědičný stav, při kterém je stěna střeva pokryta stovkami drobných polypů. Stav je způsoben změnou v genu APC. Pokud se neléčí, většinou nejpozději do 40. roku života vede k rakovině. (*Kolorektální-karcinom.cz*, 2009)

Rizikové faktory jsou věk nad 50 let, výskyt nádoru v rodině, strava s velkým obsahem živočišných tuků a malým obsahem vápníku a kyseliny listové a kouření cigaret.

2. Karcinom rekta

2.1 Diagnostika a klasifikace

Získání přesných informací o tumoru je první podmínkou pro stanovení optimální léčby. Nejvhodnější terapie vychází z přesné lokalizace nádoru, hloubky penetrace, z přítomnosti a postižení lymfatických uzlin mezorekta a z případného zjištění vzdálených metastáz. Časný záchyt je možný testováním na okultní krev ve stolici. Vyšetření per rectum je základním vyšetřením při podezření na karcinom u symptomatického jedince. Kolonoskopie je vyšetřením první volby s možností odběru bioptických vzorků. U karcinomu rekta se provádí ke stanovení hloubky penetrace do stěny střevní a okolních struktur endoskopická ultrasonografie. CT břicha a malé pánve se provádí u karcinomu rekta především k detekci šíření nádoru per continuitatem (Novotný, 2005, s. 71; Vysloužil, 2005, s. 23 – 28; Vyzula, 2005, s. 63 – 68).

Stanovení stágingu tumorů

V roce 1932 navrhl Dukes klasifikaci nádorů kolon a rekta, která dělí maligní nádory podle rozsahu infiltrace do jednotlivých vrstev stěny tračnicku a diseminace maligních buněk do lymfatických uzlin. Dukes A reprezentuje nádory, omezené na střevní stěnu bez šíření do extramurálních tkání. Klinicky jde obvykle o polypoidní, povrchně ulcerující léze, pohyblivé se střevní stěnou. Dukes B zahrnuje tumory, u

nichž došlo k prorůstání karcinomu perirektálně bez postižení regionálních lymfatických uzlin. Klinicky je nádor fixovaný a zjevně exulcerovaný.

Tumory Dukes C klasifikace mají pozitivní lymfatické metastázy. Podskupina C1 vyděluje nádory s postižením regionálních lymfatických uzlin, kdežto C2 je pro karcinomy, u nichž jsou metastaticky postiženy uzliny horního lymfatického pediklu.

Dukesova klasifikace byla v roce 1954 detailněji rozpracována Astlerem a Collerem (1), kteří ve své modifikaci rozlišují postižení jednotlivých vrstev tračnicku, postižení uzlin a přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz kolorektálního karcinomu.

Nejvýhodnějším klasifikačním systémem stran prognostického významu se zdá klasifikace **TNM** - verze 1987. Tato klasifikace proti Dukesově a Astler-Collerově hodnotí komplexně lokální šíření tumoru, postižení lymfatických uzlin různých etáží s event. nálezem vzdálených metastáz.

Na podkladě těchto klasifikací lze z prognostického hlediska rozlišovat dva základní typy karcinomu rekta:

1. Tumor intramurální (stádia Dukes A, Astler-Coller A, B1, stádia T1 + T2, N0, M0), který je striktně limitován na stěnu rekta a velikostí do 3 cm s menším rizikem diseminace nádoru

2. Tumor extramurální s významným rizikem diseminace nádoru (stádia Dukes B a C, Astler-Coller B2, C1, C2, stádia T1N1, T2N1 či T3N0).

(<http://public.fnol.cz/www/2chir/medici/Koloproktologie>)

Anatomické dělení nádoru konečníku podle kritérií Union Internationale Contre le Cancer (UICC) je následující:

Rectosigmoideum (C19)

Rectum (C20)

Anus a canalis analis (C21)

- Canalis analis (C21.1)
- Kloakogenní zóna (C21.2)
- Léze presahující rectum, anus a canalis analis (C21.8) (Holubec, 2004)TNM klasifikace zhoubného novotvaru (Novotný, 2005, s. 69 – 70)

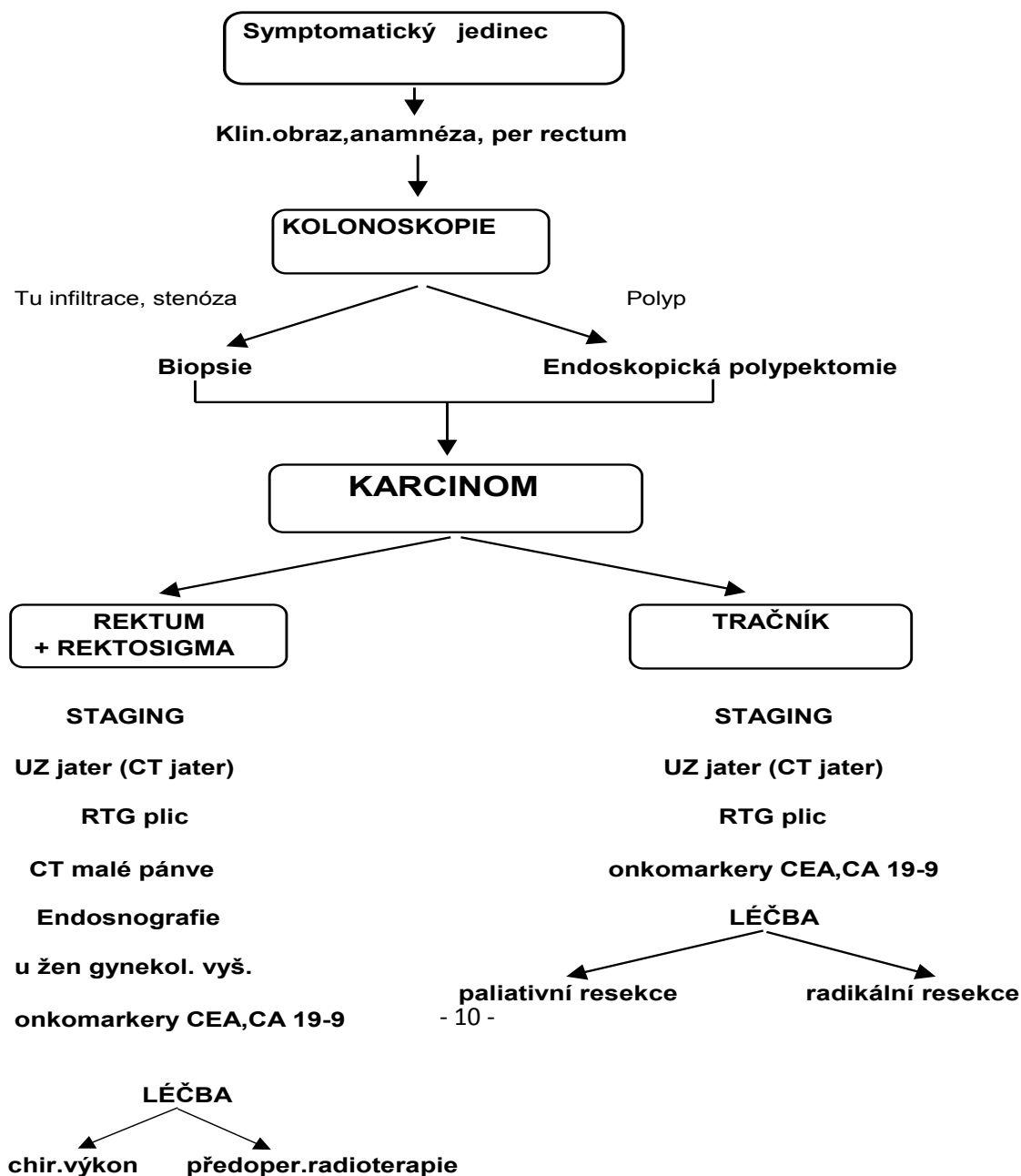
2.2 Léčba maligního nádoru rekta

Chirurgická léčba nádorů konečníku přední nízkou resekci rekta abdominálním přístupem se zachováním svěrače je od roku 1943 známá pod jménem „Dixon“. Její

modifikaci s vyloučením anastomózy provedl v roce 1923 Hartmann. Oba výkony jsou dodnes základními operacemi mezi výkony na rektu. Léčba karcinomu rektu vychází ze znalosti anatomie, chování nemoci, ze způsobu lokálních relapsů a vzoru metastázování. Zásadní přínos v chirurgické léčbě zaznamenala koncepce „totální mesorektální excize“. Takto provedený chirurgický zákrok významně zlepšil prognózu u nemocných s karcinomem rektu. Část pacientů podstupuje kombinovanou léčbu a to chirurgický výkon, radioterapii, chemoterapii, nebo radiochemoterapii a systémovou léčbu. Pro dosažení kurativního cíle léčby je zásadní provedení radikální operace (tj. R0 resekce). (Vysloužil, 2005, s. 44 - 120; Lovas, 2011, s. 94 – 10

Obr. 2 Schéma diagnostiky a léčby kolorektálního karcinomu (Zdroj: www.cls.cz/dokumenty2/os/r068.rtf)

Kolorektální karcinom - diagnostika a léčba



2.3 Recidiva a metastázy tumoru

Karcinomy konečníku mají horší prognózu než karcinomy ostatních částí tlustého střeva. Prognózu nepříznive ovlivňují komplikace. Při recidivě nádoru je na prvním místě pokus o nový radikální výkon. U nádorů lokálně neodstranitelných nebo pokud nemocný nemůže či odmítá podstoupit chirurgický zákrok se provádí rekanalizační výkony (Holubec, 2004, Vysloužil, 2005).

Ohledně metastáz u karcinomu konečníku jsou nejčastější metastázy jaterní. V případě metastatického postižení jater se u resektabilních metastáz doporučuje chirurgická resekce současně s primárním tumorem, popřípadě odložená resekce po 6 týdnech od první operace. Cílem resekce jater je její radikalita. Následná adjuvantní léčba je chemoterapie. Pokud jsou metastázy neoperabilní, využívají se lokální ablační metody. Nejužívanější metodou je radiofrekvenční ablace jaterních metastáz. Pokud se vyskytnou plicní metastázy je provedeno jejich chirurgické odstranění. Pokud postižení plic nelze odstranit chirurgickou léčbou je indikována intravenózní chemoterapie (Vokurka, 2004, s. 95 - 110; Vysloužil, 2005)

Tab. 1 Stadia kolorektálního karcinomu

tabulka 1 Stadia kolorektálního karcinomu podle TNM klasifikace

TNM	Stadium	Rozsah nádoru	5 let přeživa
Tis N0 M0	0	Karcinom <i>in situ</i>	100 %
T1 N0 M0	I	Invaze submukózy	93,2 %
T2 N0 M0	I	Invaze muscularis propria	90 %
T3 N0 M0	IIA	Invaze do subserózy nebo perikolické tkáně	84,7%
T4 N0 M0	IIB	Perforace viscerálního peritonea nebo přímá invaze do přilehlých orgánů či tkání	72,2 %
T1-2 N1 M0	IIIA	T1-2 a metastázy v 1-3 regionálních lymfatických uzlinách	83,4 %
T3-4 N1 M0	IIIB	T3-4 a metastázy v 1-3 regionálních lymfatických uzlinách	64,1 %
Jakékoliv T N2 M0	IIIC	Metastázy ve 4 nebo více regionálních lymfatických uzlinách	44,3 %
Jakékoliv T, jakékoliv N M1	IV	Vzdálené metastázy	8,1 %

Zdroj: <http://www.mojemedicina.cz/prezentace-a-clanky/strategie-a-cile-lecby-nemocnych-s-kolorektalnim-karcinomem/>

V současné době se prosazuje v neoadjuvantní i adjuvantní léčbě zhoubných nádorů konečníku konkomitantní chemoradioterapie. Randomizovanými studiemi je potvrzeno dosahování lepších léčebných výsledků po aplikaci kombinované neoadjuvantní **konkomitantní chemoradioterapie**. Konkomitantní

chemoradioterapie je zatížena vyšší toxicitou, a proto musí být její indikace pečlivě zvažována. Konkomitantní chemoradioterapie může být zvažovanou léčebnou modalitou u lokálních recidiv karcinomu konečníku u nemocných, u nichž zatím radioterapie nebyla provedena. Randomizovanými studii je potvrzeno dosahování lepších léčebných výsledků po aplikaci kombinované neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie. Přidáním systémové chemoterapie k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí (z 5–10 % na 15–20 %) i dosažení downstagingu tumoru (z 30 % na 50 %). Byly provedeny dvě velké randomizované prospektivní studie (EORTC 22921 a FFCD 9203), které hodnotily, zda předoperační přidání chemoterapie k radioterapii má vliv na zlepšení výsledků léčby. Obě prokázaly v rameni s chemoterapií snížení míry lokálních recidiv a zvýšení počtu pT0 nálezů. Neprokázano se zlepšení pětiletého přežití pacientů a byl pozorován větší počet pacientů s G3 toxicitou. Od počátku tohoto století se začal v praxi hodně využívat prekursorový lék capecitabin. **Capecitabin** je perorální fluoropyrimidinový derivát, který se v játrech enzymaticky přeměňuje na 5-fluorouracil (5-FU). Postupné uvolňování 5-FU zaručuje protrahovaný cytostatický a radiosenzibilizující účinek. Capecitabin se podává během radioterapie včetně víkendů v dávce 825 mg/m² dvakrát denně (první dávka dvě hodiny před ozářením, druhá dávka za 12 hodin). Standardní frakcionací 5x 1,8 Gy/týden je aplikována na oblast malé pánve dávka 45 Gy, poté zmenšeným polem na oblast tumoru dávka 5,4 Gy. Kombinací záření s novými cytostatiky (oxaliplatinou) bylo ve studiích dosaženo většího počtu patologických remisí za cenu zvýšené akutní toxicity neoadjuvantního režimu. Kombinace není zatím standardem. Studie NSABP R-03 srovnávala výsledky předoperační a pooperační radioterapie ve vztahu k výkonu zachovávajícímu svěrač. Výsledky byly lepší ve skupině pacientů s neoadjuvantní radioterapií, kde podíl chirurgických výkonů zachovávajících svěrač byl 50 %, kdežto u pooperačně ozařovaných pacientů činil 30%. Předoperační a pooperační radioterapie byla porovnávána ve čtyřech randomizovaných studiích. Německá studie prokázala signifikantní snížení počtu lokálních relapsů, akutní a pozdní toxicity a signifikantní vzestup operací šetřících svěrač v rameni s předoperační radioterapií. Nebyl prokázán rozdíl v pětiletém přežití. Proto v současnosti cT3, cT4 tumory mají být ozářeny předoperačně. K tomu, aby mohla být adjuvantní chemoterapie po neoadjuvantní (chemo)radioterapii

jednoznačně klinicky doporučena, je její úloha nedostatečně prostudována, nicméně na základě publikovaných údajů se zdá, že je přínosem kombinované léčby. V konkomitantním použití s radioterapií probíhají studie II. fáze s bevacizumabem. Zatím nelze podat jednoznačné klinické doporučení, jde jen o studie proveditelnosti. Čtyřramenná studie GITSG srovnávala výsledky léčby adjuvantně aplikovanou samostatnou chemoterapií, samostatnou adjuvantní radioterapií, samostatnou chirurgickou léčbou a kombinovaným režimem. Nejlepší lokální kontrola a celkové přežití byly prokázány v rameni s kombinovanou léčbou (radikální chirurgický výkon, pooperační radioterapie a chemoterapie). Samostatná adjuvantní chemoterapie podle studie NSABP R-01 zvyšovala celkové přežití a bezpříznakové období (DFS – disease-free survival), ale neměla vliv na lokální kontrolu jako u studií používajících kombinovaný adjuvantní režim, tj. radioterapii s chemoterapií. V Evropě proběhlo více studií srovnávajících samostatnou chirurgickou léčbu s adjuvantní radioterapií, která zvyšovala míru lokální kontroly, ale bez vlivu na celkové přežití.

Žádná randomizovaná studie neprokázala zlepšení přežití u samostatně aplikované pooperační radioterapie. Kombinovaný léčebný přístup s adjuvantní chemoradioterapií doporučoval v USA National Cancer Institute (NCI) již v roce 1990 jako léčbu pro stadium pT3 pN1–2. Akutní toxicita pooperační kombinované léčby je větší.

Zdroj:(Prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.; MUDr. Pavel Lovas *Článek byl publikován ve speciální příloze časopisu Farmakoterapie (ročník 5, září 2009), pod názvem Kolorektální karcinom 2009.*)

Tabulka 3. Výsledky randomizovaných studií srovnávajících samostatnou chirurgickou léčbu s chirurgickou léčbou doplněnou pooperační radioterapií

Studie	Počet pacientů	Dávka RT (Gy) Dávka/frakce	Délka RT dny	BED	Lokální recidivy	Přežití
Dánsko (4)	494	50(2Gy/fr.)	47	36,0	NS	NS
GITSG (36)	108	40-48 (2Gy/fr.)	26-32	36,6-42,6	NS	NS
NSABP R01 (13)	368	46-53 (1,8 Gy/fr.)	36-40	36,9-42,7	O,06	NS
Holandsko 38	172	50 (2Gy/fr.)	33	44,4	NS	NS
MRC-3 (26)	469	40(2Gy/fr.)	26	36,6	O,001	NS
EORTC 81-86 (2)	172	46(2Gy/fr.)	3+	40,8	NS	NS

Tabulka 4. Přehled významnějších randomizovaných studií, srovnávajících předoperační radioterapii s následným radikálním operačním zákrokem se samostatnou chirurgickou léčbou

Studie	Počet pacientů	DélkaRT (Gy) (Dávka/frakci)	Délka RT (dny)	BED	Lokální recidivy	Přežití
VASOG I (21)	613	20-25(2-2,5Gy/fr.)	12	21-28,3	NS	NS
EORTC 76-81 (15)	466	34,5(2,3Gy/fr.)	21	34,0	0,003	NS
Norsko (8)	309	31,5(1,75Gy/fr.)	24	26,8	NS	NS
RCG/ICFR (17)	468	15(5Gy/fr.)	5	22,5	0,05	NS
NWRCG (25)	284	20(5Gy/fr.)	4	30	0,001	NS
Stockholm I (7)	849	25(5Gy/fr.)	5	37,5	0,01	NS
MRC-2 (27)	279	40(2Gy/fr.)	28	35,4	0,04	NS
Švédsko (35)	1168	25(5Gy/fr.)	5	37,5	0,001	0,004
TME (23)	1861	25(5Gy/fr.)	5	37,5	0,001	NS

Zdroj: PŘEHLED NECHIRURGICKÉ LÉČBY KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU
Karel Čwierka Onkologická klinika FN a LF UP, Olomouc

3. Karcinom anu

3.1 Diagnostika a klasifikace

Nejčastěji se jedná o spinocelulární karcinom. Rozsah onemocnění se zjišťuje perianální aspekce, vyšetření per rektum, anoskopie a biopsie. Dále se vyšetřuje rozsah onemocnění pomocí CT břicha a malé pánve, skiagramem hrudníku a endorektálním ultrazvukem.

TNM klasifikace zhoubného novotvaru (Novotný, 2005, s. 84 - 85)

T – primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
TO	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor ≤ 2 cm v největším rozměru
T2	nádor > 2 cm a ≤ 5 cm v největším rozměru
T3	nádor > 5 cm v největším rozměru
T4	nádor jakékoliv velikosti postihující okolní orgány

N – regionální mízní uzliny	
NX	regionální mízní uzliny nelze hodnotit
NO	v regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v perirektálních mízních uzlinách
N2	metastázy perirektální a inguinální, oboustranné vnitřní ilické / inguinální

M – vzdálené metastázy přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
MO	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií (Novotný, 2005, s. 85)

TNM	
Stadium 0	Tis N0 M0
Stadium I	T1 N0 M0
Stadium II	T2-3 N0 M0
Stadium III A	T1-3 N1 M0
	T4 N0 M0
Stadium III B	T4 N1 M0
	jakékoliv T N2-3 M0
Stadium IV	jakékoliv T jakékoliv M1

3.2 Léčba maligního nádoru anu

V současné době se jako první neindikuje chirurgická léčba. Ve většině případů lze vyléčit karcinom řiti se zachováním funkce svěračů, tedy bez nutnosti provedení kolostomie. Základní metodou terapie tohoto onemocnění je léčba radiochemoterapií, v případě kontraindikace chemoterapie, léčba samostatnou radioterapií. Před rozhodnutím o léčebném postupu je nutná znalost rozsahu nádorového onemocnění. Lokální excize je opodstatněná pouze u lézí *in situ*. Pokud dojde k lokoregionální recidivě po 6 měsících od terapie je doporučena léčba

kombinovaná chemoterapie. Při recidivě kratší než 6 měsíců, nebo pokud nedojde ke kompletní remisi při chemoterapii pro recidivu je indikována abdominoperineální resekce tumoru a disekce pánevních a tříselných uzlin (Novotný, 2005, s. 85 – 86).

4. Radioterapie

Radioterapie je fyzikálně-medicínský obor využívající biologické účinky ionizujícího záření pro léčebné účely. Je to samostatný klinický obor. Ve velké většině se jedná o terapii nádorových onemocnění - radiační onkologie, v menší míře se pomocí záření léčí i některá degenerativní a zánětlivá postižení. Cílem radioterapie je aplikace předepsané dávky ionizujícího záření do cílového objemu za současného nepřekročení dávkových limitů v jiných oblastech

- přesně,
- bezpečně,
- prokazatelně.

V roce 1895 objevil W.C. Roentgenem takzvané paprsky X. V průběhu dalších měsíců bylo popsáno působení záření X na zdravou tkáň. Byly popsány první účinky záření na oči, ztráta vlasů, obočí a řas. Rovněž byly popsány změny na kůži. Výzkum těchto radiačních poškození vedl k myšlence využít záření X při léčbě tumorů. První pacienti byli ozáření již v roce 1896 v Rakousku a ve Francii. Průkopníky radioterapie byli E.H. Grubbé, V. Despeignes, H. Gocht, F.H. Williams, G. Voight a L. Freund. Při prvních pokusech o radioterapii byli vědci limitováni technickými možnostmi přístrojů a neexistencí měřicích přístrojů, které by stanovily ozařovanou dávku. Docházelo k jednorázovému ozařování velkou dávkou a také nebylo možné opakovat stejné ozařovací podmínky. To vedlo k opuštění pokusů s ozařováním. Teprve v roce 1920 byl vyrobeny první přístroje s možností volby 200 - 250 kV. V roce 1928 byla přijata první oficiální jednotka expozice - 1 Roentgen (1R) a do této doby spadají také první práce o možnosti kombinace teleterapie a brachyterapie.

V Čechách bylo v roce 1902 poprvé použito Ra a 1912 byl založen prvního soukromý RT ústav. V roce 1918 vznikl Státní radiumterapeutický ústav. První onkologický ústav v republice vznikl roku 1935 v Brně. První statický Co ozařovač byl instalován roku 1959 v Plzni a roku 1971 byl instalován v Českých Budějovicích první československý Betatron (Spurný, 1999, s. 4 – 5; Macháček, 1996, s. 30 – 31).

4.1 Základní pojmy v radioterapii

povrchová dávka - dávka na povrchu ozařovaného objemu,

hloubková dávka - dávka na CP v určité hloubce pod povrchem,

ložisková dávka minimální - nejnižší dávka v cílovém objemu (musí zaujímat celý cílový objem),

ložisková dávka maximální - nejvyšší dávka v cílovém objemu,

kritický orgán - orgán ležící v ozařovaném objemu, mající menší toleranční dávku než jaká je požadovaná celková dávka,

cílový objem - objem, který chceme ozářit požadovanou dávkou,

izodozní křivka - křivka spojující body o stejné relativní hloubkové dávce (dávka v % maximální dávky),

ozařované pole - vymezená část ozařovaného objemu,

ozařovaná poloha - přesná poloha pacienta během ozařování,

frakcionace - rozdělení předepsané dávky do jednotlivých dávek (Vaňková, 2004, s. 3 – 4).

4.2 Rozdělení radioterapie

Radiační onkologie zná dva typy ozařování a to :

- kurativní ozařování – cílem je vyléčení pacienta i za cenu dočasného snížení kvality života. Dávky záření se pohybují na hranici tolerance tkání a počítá se se vznikem případných pozdních komplikací.
- paliativní ozařování – pouze zmírňuje nebo zpomaluje nevléčitelný proces. Odstraňuje nebo zmenšuje potíže pacienta. Nežádoucí účinky této léčby nesmí zhoršit celkový stav nemocného. Dávky záření se pohybují ve výši 2/3 dávek kurativních.

Podle způsobu ozařování je rozdělení následující:

- Teleterapie – ozařování „na dálku“ zdroji ionizujícího záření umístěnými mimo tělo pacienta,
- Brachyterapie - ozařování „na blízko“ uzavřenými radionuklidovými zdroji v těle nebo blízko těla pacienta,
- Radioisotopová radioterapie – aplikace radioaktivní látky přímo do organismu.

4.2.1 Teleterapie

Principem zevní radioterapie je umístění zdroje záření mimo tělo ozařovaného pacienta. Vzdálenost od těla pacienta je zpravidla 80-100 cm. Základní metodou zevní radioterapie je trojrozměrná konformní radioterapie (3D - CRT). Ozařovaný objem je individuálně přizpůsoben nepravidelnému trojrozměrnému tvaru cílového objemu. Pokud se porovná tato metoda s dřívější konvenční radioterapií (2D radioterapie) lze ozářit cílový objem s minimálním lemem a s menším zatížením zdravých tkání. Takto se dá zvýšit dávka v cílovém objemu, což přináší vyšší lokální kontrolu i prodloužení přežití u některých typů nádorů. Základem pro 3D plánování je použití trojrozměrných zobrazovacích vyšetření - CT vyšetření, MR vyšetření, event. i PET vyšetření.

Vyspělejší formou 3D - konformní radioterapie je radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT - *Intensity Modulated Radiation Therapy*). Podstatou této techniky je přizpůsobení svazku záření tvaru cílového objemu a úprava intenzity (fluence) svazku záření.

Dále je to 4D - konformní radioterapie. Tento způsob zohledňuje změny cílového objemu v aktuálním čase způsobené fyziologickými pohyby orgánů, které nastávají v průběhu léčby.

Nejmodernější technikou je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku a stereotaktické ozařování. Cílem je co nejpřesnější ozáření s maximálním šetřením zdravých tkání.

Vývoj radioterapie směřuje k adaptivní radioterapii, která umožňuje vyhodnotit a upravit změny vznikající v cílovém objemu v reálném čase (např. změnu polohy, velikosti cílového objemu při výrazné regresi nádoru, nebo vzhledem k nově vzniklým anatomickým změnám při váhovém úbytku pacienta ...). Také umožňuje ověřit dávku záření dodanou do cílového objemu s dávkou naplánovanou a pokud je

potřeba upravit denní dávku k zajištění naplánované dávkové distribuce v průběhu léčby (Macháček, 1996, s.).

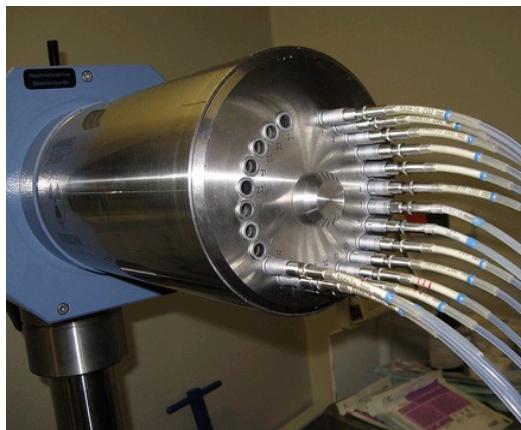
4.2.2 Brachyterapie

Principem tohoto způsobu radioterapie je zavedení zdroje záření do nádoru či do jeho těsné blízkosti. Brachyterapie je indikována jako primární radikální léčba pro malé, dobře lokalizované nádory s minimálním šířením do okolí, častěji je však používána jako tzv. boost – dosycení dávky do oblasti nádoru či lůžka nádoru k dávce ze zevní radioterapie.

Zdroje záření pro brachyterapii jsou vždy velmi malé velikosti. Radiofory mají formu radioaktivních jehel, zrn, tub a cedulek. Nejběžnější radioizotopy používané v brachyterapii jsou ^{192}Ir , ^{37}Cs , ^{125}I , ^{60}Co , ^{198}Au . Nové umělé radioizotopy jsou vhodnější pro použití díky poločasu rozpadu - musí být kompromisem mezi delším (vhodné pro dopravu, plánování, více aplikací) a kratším (vyšší aktivita, tj. menší velikost zdroje). Příkladem je ^{145}Sm a ^{103}Pd . Dávky pro tuto radioterapii se určují nepřímým měřením – výpočtem, z důvodů nehomogenity dávky v cílovém objemu, změny dávky s posunem o mm, rychlým spádem do okolí dávky, nepřístupností pro dozimetrii a posunem zdrojů během aplikace.

Způsoby aplikace radioforů jsou muláž, intersticiální (jehly), intrakavitární a intraluminální. Zdroje záření se zavádějí buď přímo nebo remote afterloadingem. Brachyterapii lze rozdělit z hlediska trvání aplikace na permanentní a dočasnou. Permanentní aplikace využívá radioizotopů s relativně krátkým poločasem rozpadu (např. Au^{198} , I^{125} , Pd^{103}), které jsou v nádoru po aplikaci ponechány a neodstraňují se. Dočasná implantace se po aplikaci a ozáření odstraňuje. Při ní se využívají radioizotopy s vyšší energií záření než v prvním případě (např. Ir^{192} , Cs^{137}) (Peters, 1998, s. 4 – 33).

Obr. 6 Připojení ozařovacích kanálů



Zdroj: Zdroj: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/9/87.pdf>

4.2.3 Vybavení radioterapie – zdroje záření

Vybavení radioterapeutického pracoviště je nákladnou záležitostí. Přístrojově tato zařízení představují vrchol technologie. Jsou to propojené přístrojové komplexy, do kterých je zahrnuta mimo přístrojů k léčbě také špičková diagnostická, výpočetní a měřicí technika. Při jejich provozu spolupracují i odborníci řady nelékařských oborů.

Rozvoj techniky umožnil praktické využití různých druhů záření a spekter jejich energií. Pro nízkoenergetické záření se používají RTG ozařovače, při vysokoenergetickém záření se používají lineární urychlovače a kobaltové ozařovače.

- Lineární urychlovače

zdroje záření při zevní radioterapii jsou lineární urychlovače a patří ke standardnímu přístrojovému vybavení. V léčbě je užíváno jeho vysokoenergetického svazku fotonů nebo elektronového svazku, který vzniká na základě vysokonapětového urychlení elektronů v urychlovací trubici a jejich prudkém zabrzdění v hlavici přístroje, nebo rozptýlení do plochy ozařovacího pole.

- Radioizotopové ozařovače

jsou přístroje využívající jaderné záření, energii vznikající rozpadem jádra radioizotopu (^{60}Co a ^{137}Cs), mají dnes uplatnění hlavně při paliativní a nenádorové radioterapii. Jsou postupně vyřazovány z provozu.

- Terapeutické rentgenové přístroje

mají použití při léčbě karcinomů kůže a v některých indikacích paliativní léčby a u nenádorových afekcí. Výhodou i nevýhodou je maximální dávka na povrchu těla, kůži.

Obr. 7 Lineární urychlovač



Zdroj: <http://www.radioterapie.cz/radioterapie-novy-jicin.aspx>

Při aplikaci brachyterapie se používá afterloadingová metoda. Užívá se uzavřených zářičů jejichž velikost je velmi malá (iridiový zdroj má tvar válečku o průměru asi 1 mm a délce 5 mm) a podle potřeb jsou formovány do tvaru zrn, pelet, disků apod. Emitují gama a beta záření. V praxi se používají přístroje s vysokým dávkovým příkonem (high dose rate, HDR). Tyto přístroje využívají vysoce aktivní zářiče (aktivita stovky GBq, např. s ^{192}Ir). Ozáření trvá několik minut a aplikuje se v několika frakcích (zpravidla 1-2x týdně, celkem 3-6x). U permanentních aplikací se využívá radioizotopů s velmi nízkým dávkovým příkonem (ultra - low dose rate), např. zrna zlata, jódu a palladia. Mají krátký poločas rozpadu a nízkou energii záření, což je důležité pro ochranu okolní tkáně (Macháček, Cwierka, 1996, s. 37 – 39)

4.3 Plánování radioterapie

Vývoj techniky vedl také k rychlému vývoji změn v plánování radioterapie. Jednotlivé fáze sice zůstávají, ale kvalitativně se zlepšují. Cílem radioterapie stále zůstává zvládnout tumor při minimálním poškození zdravých tkání.

Postup při plánování léčby zářením:

základním předpokladem je vybavené pracoviště a odborná úroveň personálu. Nejprve je nutné získat vstupní údaje - údaje o nádoru (orgán, histologie, klinické stadium), o pacientovi (celkový stav, věk, předchozí léčba, labor. vyšetření, včetně krevního obrazu) o léčebném záměru (léčba paliativní nebo kurativní, kombinace radioterapie s jinou léčbou, časová posloupnost léčebných postupů). Tyto údaje určí strategii pro zařazení radioterapie do léčebného postupu. Základem pro léčebné plánování je fixní, reprodukovatelná ozařovací poloha. Je důležité, aby byla stejná jak na simulátoru, tak na CT a při každém ozáření na ozařovacím stole. Ozařovací poloha může být vleže (na zádech nebo na břiše, pozice horních končetin podél těla, nad hlavou, na hrudníku, pozice dolních končetin natažené, podložené, speciální), vstoje (speciální postavení), vsedě. Minimální pohyblivost ozařované oblasti zajišťuje fixace pacienta různými fixačními pomůckami.

- Pro použití radioterapie je nutná lokalizace nádoru na simulátoru:

pacientovi se v ozařovací poloze s fixačními pomůckami, případně i s použitím kontrastní látky lokalizuje nádor (nádor, lůžko nádoru, spádové lymfatické uzliny). Lokalizovaný objem se zhodnotí ve 3 osách, určí se velikost v ose X,Y,Z a průmět laserových paprsků pro tyto 3 osy (event. 2 osy) se zakreslí na kůži pacienta.

- Plánování na CT:

na CT se zhotoví skeny v ozařovací poloze s fixačními pomůckami a s označením značek na kůži rtg kontrastní látkou. Skeny se zhotovují vždy v označeném průmětu (postavení CT stolu v pozici 0), další na horním a dolním okraji lokalizovaného objemu, další skeny se dělají dle potřeby.

- Plánování s plánovacím systémem:

dochází k zakreslení obrysu pacienta ve všech použitých řezech pro plánování, zakreslení a popis cílového objemu v CT plánovacích skenech a zakreslení a popis rizikových orgánů v CT plánovacích skenech. Poté dojde ke zhotovení izodózního plánu s volbou ozařovacích podmínek a ozařovací

techniky, optimalizací ozařovacího plánu pomocí stínících bloků, klínových filtrů, kompenzátorů, vážení polí, bolusu a s využitím funkcí plánovací konzole. Po těchto krocích je hotový výběr optimálního ozařovacího plánu a definitivního frakcionačního režimu se zhodnocením homogenity a dávky v cílovém objemu a také dávky v kritických orgánech pomocí DVH – dose volume histogram. Při tvoření izodózního plánu se postupuje individuálně - tailoring radiotherapy.

- Plánování s MR, biologické plánování s PET/CT:

v technologii zobrazování pro zakreslení PTV (planning target volume) se zvyšuje používání MR a funkčního zobrazování (PET/CT) díky výhodě lepšího zobrazení tumoru i zdravých tkání. Zlepšuje zakreslení viabilního tumoru nebo zhodnocení změn po léčbě. Monitoring během léčby zajišťuje informace pro adaptivní radioterapii. Jeho význam pro léčebné plánování neustále narůstá.

- Dalším krokem je simulace na simulátoru:

provádí se simulace vybraného ozařovacího plánu na simulátoru (v ozařovací poloze, s fixačními pomůckami, se stínícími bloky, klíny, kompenzátořem, ...) a provede se simulační snímek.

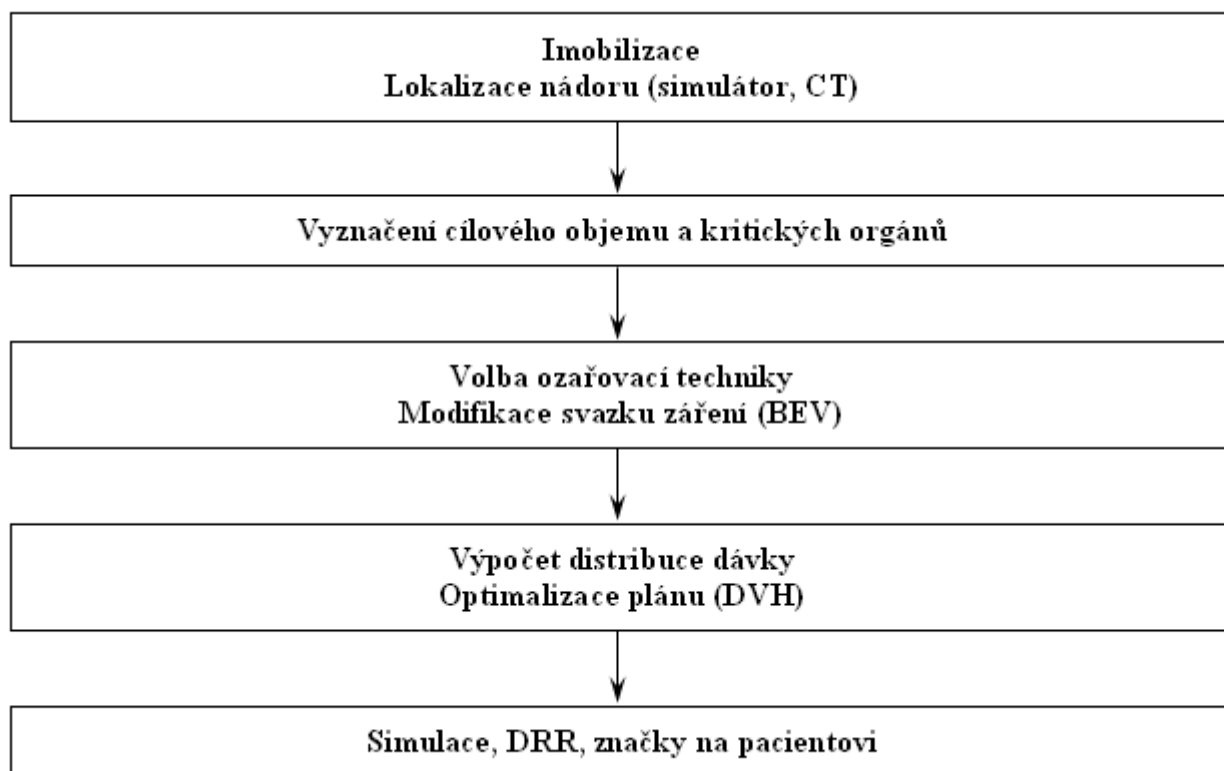
- Dále se pokračuje prvním nastavením na ozařovači:

posoudí se souhlas reálných hodnot a ozařovacích podmínek pro každé pole s hodnotami na výtisku z plánovací konzole a ve verifikačním systému (druh a energie záření, zdroj záření, velikost pole, úhel gantry, kolimátoru, ozařovacího stolu, použití klínů, stínících bloků, kompenzátořu, bolusu, SSD, monitorovací jednotky) a provede se verifikační snímek pro každé pole. Verifikační snímky se provádějí na ozařovači na začátku léčby, při změně techniky a v průběhu ozařovací série (podle ozařovací techniky).

Verifikace pomáhá zajistit kvalitu v radioterapii a verifikační snímky zajišťují kontrolu ozařování správného objemu tkání v průběhu léčby poskytuje doklad o ozářeném objemu vzhledem k eventuální recidivě onemocnění, doklad o

ozařovaném objemu vzhledem k eventálním časným nebo pozdním poradiačním reakcím (Spurný, 1999, s. ; Macháček, 1996, s. ; Vyzula, 2007, s. 212, Zámečník, 1983).

Obr. 9 Proces plánování radioterapie



Zdroj: http://eamos.pf.jcu.cz/amos/kra/externi/kra_7169/ch06.htm

Ozařovací plán je úřední doklad a spolu s denním záznamem o ozařování se ukládá do chorobopisu pacienta a archivuje se. Obsahuje:

- ✓ osobní údaje pacienta - jméno, rodné číslo, pojišťovna,
- ✓ dg, histologie, TNM (staging), operační výkon, předchozí léčba,
- ✓ léčba: ozařovací technika, jednotlivá i celková dávka,
- ✓ ozařovací podmínky, ozařovací poloha, fixační pomůcky,

- ✓ minimální a maximální dávku v cílovém objemu, v bodě ICRU, v kritických orgánech, frakcionační režim,
- ✓ izodozní plán,
- ✓ verifikační snímek ozařovacích polí ze simulátoru nebo ozařovače,
- ✓ datum, podpis (pro jednotlivé kroky).

4.4 Ozařovací techniky

Ozařovací technika ovlivňuje ozařovací polohu a fixaci pacienta (s přihlédnutím k možnostem pacienta). Můžeme se dělit podle počtu použitých polí a vyčlenit speciální ozařovací techniky. Při výběru ozařovací techniky se hodnotí typ léčby (kurativní, paliativní), možnosti pracoviště (přístrojové, personální), lokalizace, rozsah a typ nádoru a jeho biologickou aktivitu, dále předchozí léčba (chemoterapie, radioterapie) a celkový stav pacienta. Ozařovací techniky lze rozdělit na:

- ozařování jedním polem,
- dvěma polí,
 - ✓ protilehlými, konvergentními, tečnými,
- technikou tří a čtyř polí,
 - ✓ technika Y, T, technika křížového ohně, box technika,
- technika 5 a více polí,
- speciální ozařovací techniky – IMRT, velkoobjemové, celotělové ozařování.

Ozařování podle počtu a uspořádání polí (Spurný, 1999, s. 52 – 58):

1 pole

Je to nejjednodušší technika, u karcinomu rekta a anu se používá při paliativním ozařování kostních metastáz nebo při hemostiptickém ozáření. Centrální paprsek je nastaven kolmo nebo se sklonem k povrchu či úložné desce.

2 pole

Dvě protilehlá pole je jednoduchá technika ozařování, centrální paprsky obou polí leží na stejné ose a rovněž se dá použít při paliativním ozáření kostních metastáz karcinomu rekta a anu.

3 pole

Y a T technika a používá se k dosažení homogenního ozáření cílového objemu uloženého v hloubce těla pacienta a zároveň šetření zdravých okolních tkání. Výhodou této techniky je, že vstupní pole, jsou-li malá, nejsou zatížena výstupní dávkou ostatních polí. Při T technice je výhodné použít k bočním polím klíny.

Tato technika je tedy vhodná pro ozařování nádorů rekta a anu.

4 pole

Technika křížového ohně nebo box technika je technika ozařování ze čtyř polí. Vždy jsou 2 a 2 pole kontralaterální, jejichž centrální paprsky leží v sagitální a frontální rovině (box) nebo s těmito svírají určitý úhel (křížový oheň). Tento způsob ozařování se používá také v oblasti pánve a je tedy vhodný pro ozáření rekta a anu.

IMRT

Je to technika aplikace ionizujícího záření pomocí svazků s proměnlivou radiační fluencí. Nejnovější trend v ozařování karcinomu rekta a anu a maximálním šetřením okolní zdravé tkáně.

4.5 Reakce na radioterapii

Radioterapie s sebou nese i vedlejší tzv. nežádoucí účinky pro pacienta. Tyto účinky se projevují hlavně u kurativní léčby. Jsou závislé na výši dávky a bývají vyšší při kombinované léčbě s chemoterapií. Dělíme je na celkové, místní, akutní, pozdní, somatické i psychické. Součástí léčby radioterapií by měla být tedy nejen řešení, ale i prevence těchto účinků.

Během radioterapie dochází u pacientů k objektivním změnám i subjektivním obtížím. Ty jsou známy jako poiradiační syndrom (ne akutní nemoc z ozáření). Příznaky tohoto syndromu jsou celková únava, ztráta zájmů, bolesti hlavy, ospalost s nemožností osvěžujícího spánku, nechutenství, nevolnost až zvracení. Objektivně lze nalézt změny v krevním obraze, někdy patologické jaterní testy a další laboratorní hodnoty. Závažnost tohoto syndromu způsobuje velikost dávky, ozařovaný objem,

frakcionace a celková kondice nemocného (věk, přidružené choroby). Někdy nežádoucí účinky mohou vést k přerušení a nebo i k ukončení radioterapie.

Akutní účinky záření

Nastávají během radioterapie nebo až do 2 měsíců po jejím ukončení. Při ozařování břicha může pacient ztrácet chuť k jídlu, mít nauseu nebo i zvracet a mít bolesti. Dochází k překrvení sliznic.

Nejčastějším nežádoucím účinkem při ozařování tlustého střeva a konečníku je proktitida a enteritida, což vyplývá z poškození sliznice střev. Projevem je časté nucení na stolicí, která je průjmovitá a může obsahovat krev a hlen. Časté je postižení močového traktu, které vede k cystitidě a má a následek časté nucení k močení, dysurie.

Kožní reakce je závislá na dávce záření, režimu ozařování, způsobu a typu ozařovače a na podávání určitých léků. Kožní změnou 1. stupně je erytém, 2. stupně je radiodermatitis bullosa, po které mohou vznikat jizvy a 3. stupně radiodermatitis necrotica, ke které by již nemělo dojít.

Pozdní účinky záření

Pozdní změny vznikají po latenci 3 měsíců až několika let. Vznikají pomalu a mohou být někdy zaměněny s recidivou zhoubného nádoru. Pozdním změnám je nutné předcházet vzhledem k obtížnosti jejich léčby.

V oblasti tenkého, tlustého střeva a konečníku změny vznikají hlavně v podslizničním vazivu a stěně střeva, dochází k poruše vstřebávání živin, záněty s krvácením a tvorbou píštělí nebo perforací střeva.

Pozdními účinky při ozařování tlustého střeva a konečníku bývá chronická proktitida a enteritida, fibróza močového měchýře, neuralgie, lymfedémy dolních končetin, azospermie, radiační kastrace u žen fertilního věku.

5. Radioterapie v léčbě karcinomu rekta

Základní kurativní metoda léčby karcinomu rekta je radikální chirurgický výkon. Ten 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 nezbytná, riziko lokální recidivy se pohybuje mezi 10% a 60%. Radioterapie má v léčebném schématu postavení kurativní (neoadjuvantní nebo adjuvantní) a paliativní. Pokud jde o kombinace radioterapie je to předoperační a pooperační chemoradioterapie s různými schématy konkomitantní chemoterapie, krátký předoperační cyklus radioterapie (5x 5 Gy), dlouhý předoperační a pooperační cyklus radioterapie s různým časovým odstupem před operací i po operaci, a intraoperační radioterapie. Radioterapie je indikována ve všech stádiích nemoci:

1.časný karcinom rekta

stadia T1–2 N0, v ČR převažuje primární kurativní chirurgický postup. V literatuře lze najít údaje o indikaci intrakavitární brachyterapie se zdrojem ¹⁹²Ir a intraluminální aplikaci rtg záření (kontaktní rtg terapie).

2.lokálně pokročilý rektální tumor

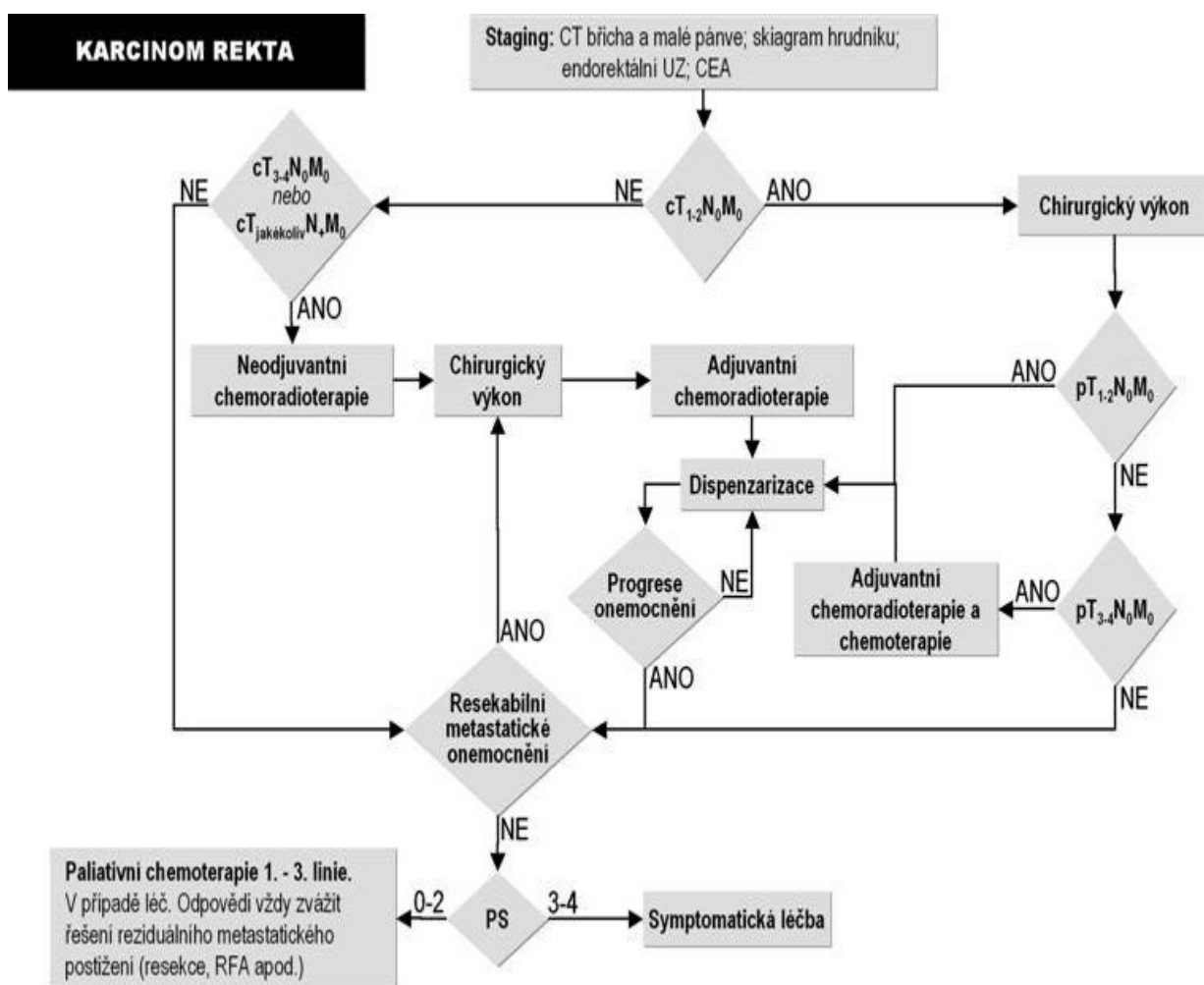
stadia T3–4, N+ nálezy, vzhledem k riziku lokálního relapsu je ozáření indikováno vždy.

- resekovatelný tumor
předoperační chemoradioterapie (současný trend) nebo pooperační chemoradioterapie.
- neresekovatelný tumor
předoperační chemoradioterapie nebo paliativní radioterapie.

3.lokální recidiva nádoru

opětovná zevní radioterapie (reiradiace) nebo intraoperační radioterapie (Šlampa, Lovas, 2009; Novotný a kol., 2005, s. 74 - 78).

Obr. 12 Léčebný algoritmus



Zdroj: <http://www.koc.cz/res/diagnozy/c18-c20.pdf>

Tab. 2 Radioterapie karcinomu rekta

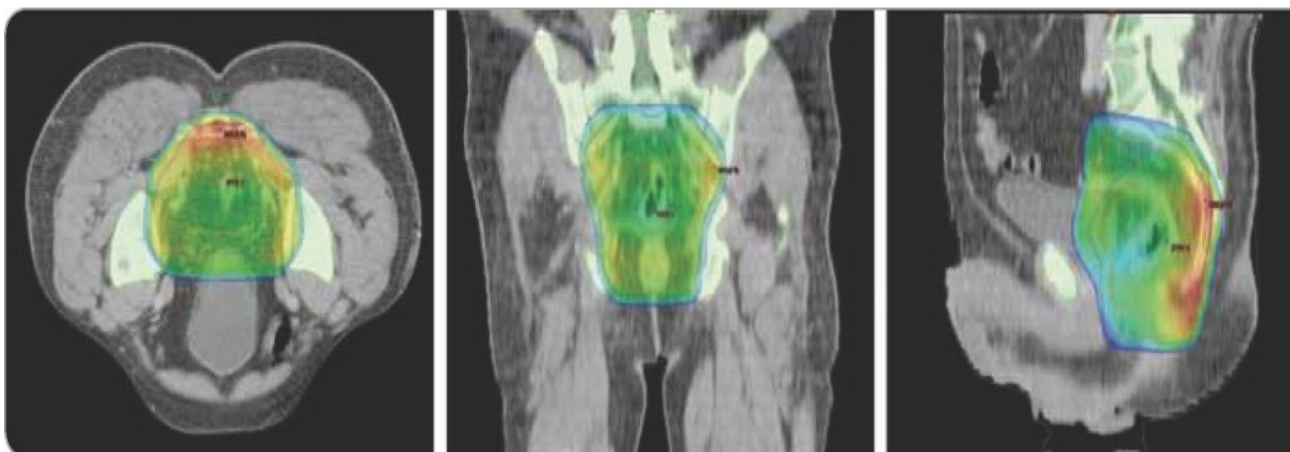
Technika	4 pole – „box“	
	3D plánování	
	IMRT	
Poloha nemocného	Vleže na břicho, ruce pod hlavou.	
Další podmínky ozařování	Naplněný močový měchýř během simulace i ozařování. Kontrastní náplň rekta a tenkého střeva při simulaci.	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární nádor nebo lůžko primárního nádoru, perineální jizva po abdominoperineální resekci a spádová lymfatika	PTV 1
	vnitřní a společné ilické uzliny u nádorů T3 N1	
	vnitřní a společné ilické uzliny u nádorů T4 N1	PTV 2
lůžko tumoru		

Kritické orgány	tenké střevo, močový měchýř, hlavice femuru	
Celková dávka	45Gy –páne, lůžko tumoru	PTV 1
	Dosycení tumoru do 50,4 Gy	PTV 2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Zdroj: Novotný a kol., 2005, s. 78

V současné době i u nás se nejnověji se využívá 3D plánování s IMRT.

Obr. 13 Celkový objem při radioterapii karcinomu rekta



Obr. 4. Cílový objem při léčbě zářením u karcinomu rekta. Frontální a sagitální řez pánví (barevně léčebná dávka záření deponována hlavně v oblasti mesorekta, podél interních iliak a pokrytí presakrálního prostoru). Klinika radiační onkologie, MOÚ Brno.

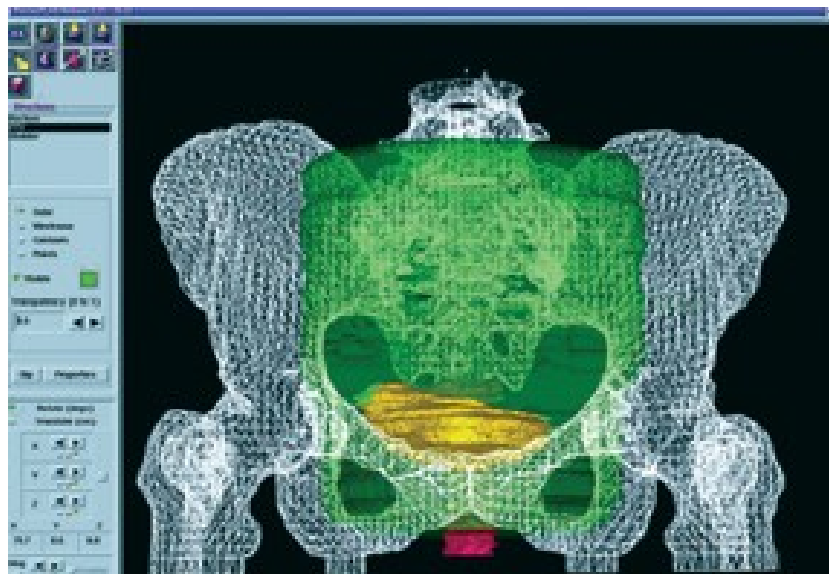
Zdroj: <http://www.eonkologie.cz/cs/2011-02/2011-2-lovas>

5.1 Předoperační radioterapie

V případech předoperačního zařazení radioterapie do léčebné strategie je možno volit mezi standardní frakcionací radioterapie a zkráceným akcelerovaným režimem. Standardní radioterapie představuje ozařování jedenkrát denně 5krát v týdnu po dávce 1,8–2 Gy v jednotlivé frakci. Léčba probíhá po dobu 4,5–5 týdnů do celkové ložiskové dávky 44–45 Gy na oblast malé pánve. Někteří autoři doporučují následné cílené dosycení oblasti vlastního nádoru do vyšší dávky. Akcelerované režimy probíhají v době jediného týdne, ve kterém je 5 dní po sobě aplikována dávka 5 Gy. Vzhledem k následnému rozvoji toxicity je nutno operační výkon provést nejdéle do 72 hod. od ukončení radioterapie. Podle výsledků současných klinických studií bývá preferována předoperační radioterapie standardním frakcionačním režimem. Pro správnou indikaci předoperační radioterapie a stanovení cílového objemu je nutné

řádné a úplné vyšetření ke stanovení rozsahu choroby, tzv. stagingu (Holubec a kol., 2004, s. 96 – 102).

Obr. 14 Trojdimenzionální rekonstrukce malé pánve pro předoperační ozáření karcinomu rekta, včetně pánevních lymfatických uzlin



Zdroj: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/9/87.pdf>

5. 2 Intraoperační radioterapie

Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem rekta mají možnost aplikace intraoperačního ozáření (IORT – intraoperative radiotherapy). IORT je součástí tzv. multimodálního přístupu v terapii lokálně pokročilého karcinomu rekta. Pacient absolvuje předoperační radioterapii (45Gy) doplněnou o současně podávanou chemoterapii a s odstupem 5-8 týdnů po jejím ukončení je operován. Po radikálním odstranění nádorů se ve spolupráci s chirurgem v průběhu operačního výkonu do oblasti lůžka aplikuje doplňující dávka záření 10 Gy. Mechanicky se odsunou zdravé tkáně z ozařované oblasti. Do operačního pole se vsune tubus, kterým se ozáří nádor za maximálního šetření okolních orgánů (střevních kliček). Následně je dokončena operace. Po zhojení a nezbytné rekonvalescenci se u pacienta pokračuje v podávání chemoterapie.

Intraoperační radioterapie se zpravidla provádí pomocí mobilních ozařovacích přístrojů elektronovými svazky nebo ortovoltážním rentgenovým zářením, nebo se pacient během operace přemísťuje z operačního sálu na ozařovnu k provedení

ozáření a poté zpět na sál k dokončení operace. To znamená, že tato metoda vyžaduje speciální technické vybavení. Její výhodou je možnost aplikace vysoké dávky do lůžka tumoru bez zvýšení rizika poškození okolních zdravých tkání. V České republice se stala nemocnice v Novém Jičíně prvním pracovištěm ve východní Evropě, kde se tato radioterapie indikuje u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem konečníku (Soumarová, 2009, Tribune.cz; Soumarová a kol., 2010, s. 685-688).

5. 3 Pooperační radioterapie

Pooperační radioterapie ničí mikroskopické zbytky nádoru. Pooperační ozáření se provádí standardní frakcionací v celkové dávce 46–50 Gy v průběhu pěti týdnů. Je indikováno u nádorů rozsahu pT3 a pT4 a při průkazu pozitivních lymfatických uzlin, při neradikální resekci (při pozitivních okrajích resektátu). Pooperační radioterapii lze také zvážit u tumorů pT2 s rizikovými faktory (G3, lymfangiinvasze, angiinvasze). Výhodou adjuvantní radioterapie je znalost kompletní histologie. Dojde k lepšímu odlišení pacientů s vysokým rizikem, u nichž je pak indikována kombinovaná léčba. Nevýhodou může být vyšší akutní a pozdní toxicita s možností poškození kliček tenkého střeva. Kombinace předoperační a pooperační radioterapie tzv. „sandwich“ radioterapie se nedoporučuje. Předpokládané snížení počtu lokálních recidiv se nepotvrdilo a dokonce došlo ke zvýšení morbiditativy léčby. Pokud je jako léčebná metoda zvolena chemoradioterapie, tak zvyšuje lokální kontrolu a snižuje riziko pánevních recidiv a prodlužuje přežití.

Přidání systémové léčby k radioterapii však zvyšuje míru akutní toxicity 3. a 4. stupně z 5 % na 20–30 %. Pozdní toxicita se však nezvyšuje a její výskyt se udává u 10 % pacientů.

V Evropě proběhlo několik studií a žádná neprokázala zlepšení přežití u samostatně aplikované pooperační radioterapie. Kombinovaný léčebný přístup s adjuvantní chemoradioterapií doporučoval v USA National Cancer Institute (NCI) již v roce 1990 jako léčbu pro stadium pT3 pN1–2 (Macháňová, 2008, linkos.cz; Šlampa, Lovas, 2009, s. 44 – 49).

5. 4 Brachyradioterapie

Tato terapie byla poprvé popsána v 80. letech minulého století ve Francii a USA. V České republice je prováděna omezeně. Preferována je při kurativním záměru intersticiální aplikace brachyradioterapie, intraluminární aplikace se provádí s paliativním záměrem. Lze ji kombinovat se zevní radioterapií. Její použití je vhodné u povrchových zhoubných nádorů rozsahu T1, T2, které prokazatelně neinvadují do perirektálního tuku, bez postižení lymfatických uzlin, u volně pohyblivých tumorů do velikosti 5 cm lokalizovaných do vzdálenosti 10 cm od linea dentata. Aplikace brachyradioterapie (2 x 30 Gy zdrojem o nízkém dávkovém příkonu – LDR) by měla následovat 6 týdnů po aplikaci zevní radioterapie pro očekávanou regresi objemu tumoru. V cílovém objemu brachyradioterapie je část lumen rekta chráněna blokem zavedeným do aplikátoru.

Také je vhodná pro paliativní léčbu u krvácivých tumorů. Dávkování je individuální (Vyzula, 2007, s. 209 – 210).

5. 5 Paliativní radioterapie

Je vhodná při léčbě pacientů s lokálně pokročilým primárně inoperabilním karcinomem konečníku, u pacientů ve špatném celkovém stavu a u inoperabilní recidivy.

Cílem je snížení bolestivosti, zastavení krvácení, omezení progresu onemocnění. Také lze v léčebné strategii zvážit také možnost aplikace konkomitantní chemoradioterapie u pacientů, kteří nebyli zatím léčeni radioterapií. Léčebná schémata jsou obdobná jako při neoadjuvantní chemoradioterapii, tedy pokus o konverzi inoperabilního stadia v operabilní (často se aplikuje vyšší dávka záření, až 60 Gy, s konkomitantní chemoterapií, nebo samostatně). Přístup je vždy přísně individuální (Vyzula, 2007, s. 211; Šlampa, Lovas, 2009, s. 44 – 49).

5. 6 Chemoradioterapie (konkominantní)

Chirurgická léčba je základní metodou léčby, ale častěji je součástí multimodální léčby spolu s dalšími metodami – radioterapií a chemoterapií. Chemoradioterapie se indikuje s cílem zlepšit přežití nemocných snížením rizika vzdálených metastáz a lokálních recidiv. V časové posloupnosti je chemoradioterapie podávána před operací

(neoadjuvantně), po operaci (adjuvantně), nebo před i po ozáření (sekvenčně, sendvičový způsob). Při konkomitantní chemoradioterapii je ozáření a chemoterapie podávána současně.

Pooperační radioterapie a chemoradioterapie

Pooperační radioterapie snižuje riziko vzniku lokálních recidiv, ve srovnání s pouhým chirurgickým výkonem. Výhoda použití kombinace léčby chemoterapií a radioterapií je jejich rozdílný mechanismus působení. Studie ukazují, že u pokročilých nádorů konečníku tato metoda vedek prokazatelně nižšímu riziku lokálních recidiv a podloužení pětiletého přežití. Negativum této léčby je zvýšení akutní toxicity v porovnání se samotnou radioterapií.

Díky studiím bylo doporučeno jako standardní, aby se třetí a čtvrtý cyklus chemoterapie podával zároveň s radioterapií, která je aplikovaná na oblast pánve.

Doporučený režim u adjuvantní chemoradioterapie karcinomu rekta:

Léčebná schémata

- 5-FU 225 mg/m² i. v. v kontinuální infuzi 24 hod., po celou dobu radioterapie radioterapie 5x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)
- 5-FU 500 – 1 000 mg/m² i. v. v kontinuální infuzi 24 hod., den 1–5, týden 1, 5 radioterapie 5x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)
- 5-FU 400 mg/m² i. v. bolus + leucovorin 20 mg/m² i. v. bolus, den 1–4, týden 1, 5 radioterapie 5x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost)
- Capecitabin 825 mg/m², 2x denně p. o., po celou dobu radioterapie radioterapie 5x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, svodné lymf. oblasti – tzv. „malá pánev“) radioterapie 5x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postižených uzlin – tzv. boost) *(Článek byl publikován ve speciální příloze*

U nás se provádí radioterapie dávkou 45 Gy na pánev a 50,4 Gy na lůžko tumoru, zahájení chemoterapie je současně tedy kontinuálně s radioterapií nebo 1. a 5. týden léčby.

Předoperační radioterapie a chemoradioterapie

Výhody předoperační aplikace cytostatik a radioterapie u lokálně pokročilých karcinomů rekta jsou v snadnějším dopravení účinné látky k nádoru, ve snížení výskytu rezistentních klonů a eradikaci mikrometastáz, lepší toleranci léčby nemocným a předpoklad zvýšení radiosenzitivity nádorových buněk. Chirurgické řešení se doporučuje provést za 4 – 6 týdnů od ukončení léčby. Prokázal se nižší výskyt toxicity.

Stále je u tohoto způsobu léčby diskutováno, zda umožní šetření orgánů bez rizika zvýšení incidence lokálních recidiv a zda bude mít chemoindukce vliv na prodloužení přežití snížením frekvence vzdáleného metastatického rozsevu. Stále není dostatečně zodpovězeno zda nemůže chemoterapií dojít k akceleraci nádorového růstu zbylých nádorových buněk a ještě jiné otázky (Vyzula a kol., 2007, str. 226 – 234).

5.7 Radioterapie s biologickou léčbou

Novou metodou je kombinace radioterapie s cílenou biologickou léčbou. V současné praxi je zatím užívána aplikace monoklonální protilátky, která blokuje extracelulární část epidermálního růstového faktoru (EGFR). Ten v buňce zahajuje signalizační kaskádu růstu buňky. U nádorových buněk je často tato dráha porušena, což má za následek nekontrolovaný buněčný růst. Tento způsob terapie vychází z předpokladu, že blokádu EGFR se snižuje schopnost ozářených buněk opravit subletální poškození. Blokádu také dochází k redistribuci v buněčném cyklu se zvýšením podílu buněk v radiosenzitivních fázích cyklu (G2/M) a zvyšuje se podíl buněk přecházejících do apoptózy.

Ve snaze zlepšit výsledky neoadjuvantní léčby ve smyslu operability a lokální kontroly a zároveň i zvýšení bezpříznakového období a prodloužení celkové doby

přežití, probíhá v současné době řada klinických studií, zabývajících se začleněním cílené biologické léčby do protokolu předoperační radiochemoterapie.

Inhibitor vaskulárního endotelového růstového faktoru - bevacizumab

Angiogeneze je nezbytná pro přežití a růst nádoru. Růst nádoru nezbytně vyžaduje dostatečné zásobení živinami a kyslíkem, které zajišťují nově vytvořené cévy.

Největší význam pro proces angiogeneze má vaskulární endotelový růstový faktor VEGF. Exprese VEGF je asociována s nádorovým růstem, angiogenezí a metastazováním a proto je hladina VEGF důležitým prognostickým faktorem mnoha lidských nádorů. Tyto údaje nyní podporuje i řada klinických dat u pacientů s karcinomem rekta, kdy je zvýšená exprese VEGF spojena s horší prognózou .

Nádorová vaskularita je jak funkčně a morfologicky abnormální. Abnormalita nádorových cév vede ke špatné perfuzi krve v nádoru, ke zvýšení tlaku intersticiální tekutiny a hypoxii.

Efekt radioterapie je závislý na přítomnosti kyslíku. Anti-angiogenní léčba tak může prostřednictvím procesu cévní normalizace zlepšit oxygenaci nádoru a tím zlepšovat efekt samotné RT

Preklinické údaje naznačují, že proangiogenní faktory, zejména vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF), jsou u nádorů v reakci na RT zvýšeně regulovány a jejich zvýšená exprese tak může zvýšit resistenci na RT.

V modelech karcinomu tlustého střeva vedla kombinace RT s protilátkou proti VEGF ke zpoždění růstu nádoru a odumírání nádorových buněk [25].

Zároveň je prokázáno, že zlepšuje přežití u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem v kombinaci s chemoterapií [22].

Klinická studie fáze I a II Willett et al. s inhibitory VEGF (bevacizumab) a chemoradioterapií (koint. infuze 5 FU, RT á 1,8 Gy do 50,4 Gy) při léčbě karcinomu rekta T3 nebo T4. Předběžné údaje naznačují bezpečnost a perspektivu tohoto režimu.

U šesti ze sedmi hodnocených pacientů prokázali pouze mikroskopickou chorobu v chirurgickém vzorku 7 týdnů po ukončení neoadjuvantní léčby.

V pečlivé analýze prvních šesti pacientů provedené 12 dnů po první infuzi bevacizumabu, tato skupina vykázala významné snížení krevní perfuze nádorem a

významný pokles hustoty cévní sítě nádoru. Toto bylo doprovázeno poklesem tlaku intersticiální tekutiny.

Uvedené naznačuje, že "normalizace" cév nádoru anti-VEGF léčbou může přispět k vysoké Profil toxicity - nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky - vysoký krevní tlak, průjem, astenie, bolesti a leukopenie. Závažnější nežádoucí účinky jako arteriální ischemické události, krvácení, opožděné hojení ran a perforace střev a bylo zaznamenáno v 1-3%.

Těžké střevní komplikace (akutní ischemické kolitidy, n = 2, gastrointestinální perforace, n = 1) se vyvinuly u třech pacientů, kteří před léčbou přípravkem bevacizumab měli ozářenou pánev. To naznačuje, že může existovat zvýšené riziko cévních střevních poškození u dříve ozářených tkáních.

Inhibitor epidermálního růstového faktoru - cetuximab

Zvýšení exprese buněčného receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) je spojeno

se zvýšenou proliferací, angiogenezí a metastazováním a inhibicí apoptózy.

V klinickém prostředí je exprese EGFR spojena s více agresivním fenotypem a špatnou prognózou u mnoha lidských nádorů včetně karcinomu rekta [24].

V nedávných klinických studiích se ukázalo stanovení overexprese EGFR jako nezávislý prediktor špatné odpovědi nádoru na léčbu a zhoršení prognózy u pacientů s karcinomem rekta léčených předoperační RT nebo chemoradioterapií.

Cetuximab je chimerická monoklonální protilátka namířená proti EGFR. S vysokou afinitou se váže na EGFR a brání tím navázání přirozeného ligandu – růstového faktoru EGF. Vazba cetuximabu na EGFR zablokuje možnost aktivace kaskády buněčných pochodů ovlivněných EGFR. Dochází k inhibici růstu nádorových buněk a jejich šíření. Vyznačuje se synergickým působením při současné chemoterapii a radioterapii. Zásadní roli v ovlivnění EGFR hraje mutace genu K-RAS. V případě mutace tohoto genu je dráha, na jejímž počátku stojí EGFR trvale stimulována a proto zablokování receptoru nezastaví proliferaci nádorové buňky. Naopak buňky s nemutovaným typem K-RAS (wild-type) mají tuto signální dráhu funkční a cetuximabem ji lze ovlivnit.

Výhledy do budoucna

Kombinace radioterapie s inhibitory angiogeneze vykazuje aditivní nebo synergický účinek. S přihlédnutím ke své relativně malé přídatné toxicitě se tak jeví jako racionální přístup k léčbě solidních nádorů, včetně nádorů rekta.

První výsledky ze studií fáze II ,především u cetuximabu, však přinesly zklamání nedostatečnou časnou odpovědí nádoru na léčbu. Efekt nemůže být definován jako zvýšení regrese nádoru, ale spíše jako zastavení růstu nádoru.

Vzhledem k silnému preklinickému zdůvodnění začlenit VEGF a EGRF inhibitory do kombinace s chemoradioterapií u pacientů s nádorovým onemocněním rekta musí být tyto kombinace jasně podrobeny dalšímu šetření.

Je třeba delšího sledování a dalších velkých randomizovaných studií, aby bylo možno učinit jakékoli závěry s ohledem na místní odpověď na léčbu i toxicitu.

Rovněž je ještě třeba určit,

zda souběžné nebo postupné začlenění cílené protinádorové léčby do multimodální léčby karcinomu rekta bude mít dopad na vzdálenou kontrolu onemocnění.

(Radioterapie ve vztahu k biologické léčbě u kolorektálního karcinomu

MUDr. Yvona Klementová, Mudr. Karel Cwierka, PhD.)

6. Radioterapie v léčbě karcinomu anu

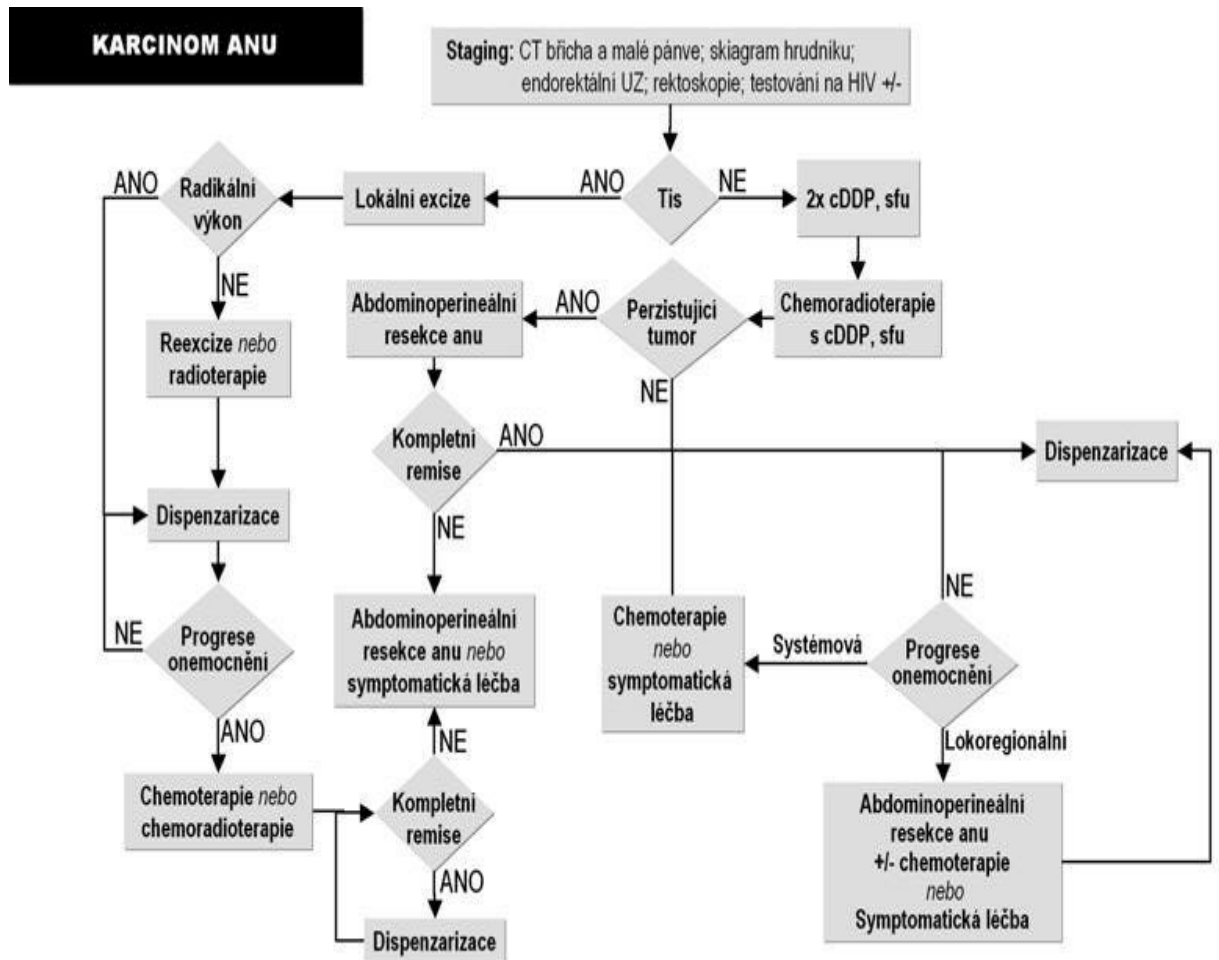
U karcinomu anu se již dnes neindikuje úvodní chirurgická léčba bez ohledu na stádium nemoci. Lokální excize je opodstatněná pouze u lézí *in situ*. Stejných i lepších výsledků jako chirurgickou léčbou je dosahováno i léčbou onkologickou bez jinak nutné trvalé kolostomie.

Léčba pouze radiací má horší lokoregionální kontrolu onemocnění. Výhodnější je chemoradioterapie, jejíž účinnost je vysoká. Kompletní odpovědi jsou u 75 – 96 % nemocných.

Celková dávka ozáření se pohybuje mezi 45 – 60 Gy. Dávka nižší než 54 Gy je spojena s kratším celkovým přežitím nemocných. K radiopotenciaci je nejběžnější podání 5 - fluorouracilu s MMC, méně časté je použití bleomycinu nebo 5 - fluorouracilu v monoterapii. Dnes se většinou podávají dva cykly neoadjuvantní chemoterapie, která zmenší primární nádor a zamezí vzniku vzdálených metastáz. Následující dva cykly se aplikují konkomitantně se zářením.

U nás se podává chemoradioterapie primárně.

Obr. 15 Léčebný algoritmus



Zdroj: <http://www.koc.cz/res/diagnozy/c21.pdf>

U nádorů anu je doporučeno několik účinných ozařovacích technik se srovnatelnými efekty. Kontroverzí radiace karcinomu anu je zahrnutí inguinální oblasti do ozařovaného objemu, zahrnutí společných ilických lymfatických uzlin do ozařovaného objemu, způsob ozáření inguinální oblasti – boostování elektronovým svazkem a boostování formou brychradioterapie (Novotný a kol., 2005, s. 84 – 88).

Tab. 3 Radioterapie anu

Technika	2 protilehlá pole (AP PA), boxtechnika	
Poloha nemocného	Vleže na zádech ruce podél těla	
Doplňující opatření	Naplněný močový měchýř během simulace i ozáření Kontrastní náplň rektu a tenkého střeva při simulaci	
Definice ozařovaného objemu (PTV)	Primární tumor a spádová lymfatika (uzliny vnitřní, vnější a společné ilické +/- inguinální)	PTV1
	Primární tumor	PTV2
Kritické orgány	Tenké střevo, močový mechýř, hlavice femuru	
Celková dávka	46 Gy	PTV1
	do celkové dávky 60 Gy	PTV2
Dávka na frakci	1,8 – 2 Gy	

Zdroj: Novotný a kol., 2005, s. 88

Závěr

Onkologická onemocnění tvoří druhou nejčastější příčinu úmrtí ve vyspělých státech, kam patří i Česká republika. Zhoubné tumory jsou s dnešními prostředky často vyléčitelné. Radioterapie je jeden ze tří základních léčebných postupů v léčbě zhoubných nádorů. Radioterapie, která je správně indikovaná a provedená má na vyléčení velký podíl.

Radioterapie v léčbě karcinomu rekta a anu má nezastupitelnou úlohu. Například v České republice karcinom rekta tvoří 4,3 % všech nádorových onemocnění. Jako optimální léčba je u karcinomu rekta v poslední době stále častěji považována předoperační chemoradioterapie, protože účinně snižuje počet lokálních recidiv, nádorovou mortalitu a celkové přežívání nemocných v porovnání s nemocnými, kteří jsou léčeni pouze chirurgicky. Také účinnost chemoterapie se zvyšuje, pokud se spojí s radioterapií. U karcinomu anu je radioterapie vlastně první volbou.

Problematikou optimálního léčebného režimu se věnují rozsáhlé klinické studie třetí fáze a jejich výsledky budou známy v nejbližších letech. S rozvojem techniky se rozvíjí i radioterapie. Zvyšuje se její léčebný potenciál s tím, že se snižují její nežádoucí účinky.

Literatura a zdroje

ADAM, Zdeněk a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. Vyd. 2. Praha: Grada, 2004. 692 s. ISBN 80-247-0896-5

ČIHÁK, R. *Anatomie 2*, Praha: Grada, 2002, 488 s. ISBN 80-247-0143-X

HOLUBEC, L. a kolektiv. *Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 194 s. ISBN 80-247-0636-9.

LOVAS P., LOVASOVÁ Z.: *Adjuvantní terapie u karcinomu rekta*. Klin Onkol 2011; 24(2): 94–100

MACHÁČEK, Jindřich a ČWIERTKA, Karel. *Základy radiační a klinické onkologie*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 1996. 110 s. ISBN 80-7067-661-2.

NOVOTNÝ, Jan, VÍTEK, Pavel a PETRUŽELKA, Luboš. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. Praha: Triton, 2005. 308 s. ISBN 80-7254-736-4.

PETERA, Jiří. *Moderní radioterapeutické metody. V. díl, Brachyterapie*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998. 33 s. ISBN 80-7013-266-3.

SOUMAROVÁ, R. a kol.: *Intraoperační radioterapie v multimodalitní léčbě lokálně pokročilého karcinomu rekta*. Rozhl. Chir., 2010, roč. 89, č. 11, s. 685-688.

SPURNÝ, Vladimír a ŠLAMPA, Pavel. *Moderní radioterapeutické metody. VI. díl, Základy radioterapie*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1999. 118 s. ISBN 80-7013-267-1.

SUCHÁNEK, Štěpán, BARKMANOVÁ, Jaroslava a FRIČ, Přemysl. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: prevence zabírá*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2011. 35 s. Lékař a pacient. ISBN 978-80-204-2474-7.

TROJAN, S. *Fyziologie*, Praha: Avicenum, 1987, 564 s. ISBN 80-247-0512-5

VAŇKOVÁ, Jana. *Léčba zářením*. Praha: Liga proti rakovině, [2004]. 15 s. ISBN 80-239-3599-2.

VOKURKA, J.; ADAM, Z.; ŽALOUĐÍK, J. a kol. Kolorektální karcinom. In ADAM, Z. a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 95-110. ISBN 80-247-0896-5.

VYSLOUŽIL, Kamil. *Komplexní léčba nádorů rekta*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8.

VYZULA, Rostislav a kol. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf, c2007. 287 s. Jessenius. ISBN 978-80-7345-140-0.

ZÁMEČNÍK, Jiří. *Radioterapie: učebnice pro stř. zdravot. školy, stud. obor radiologický laborant*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1983. 491 s. Učebnice pro zdravot. školy. ISBN

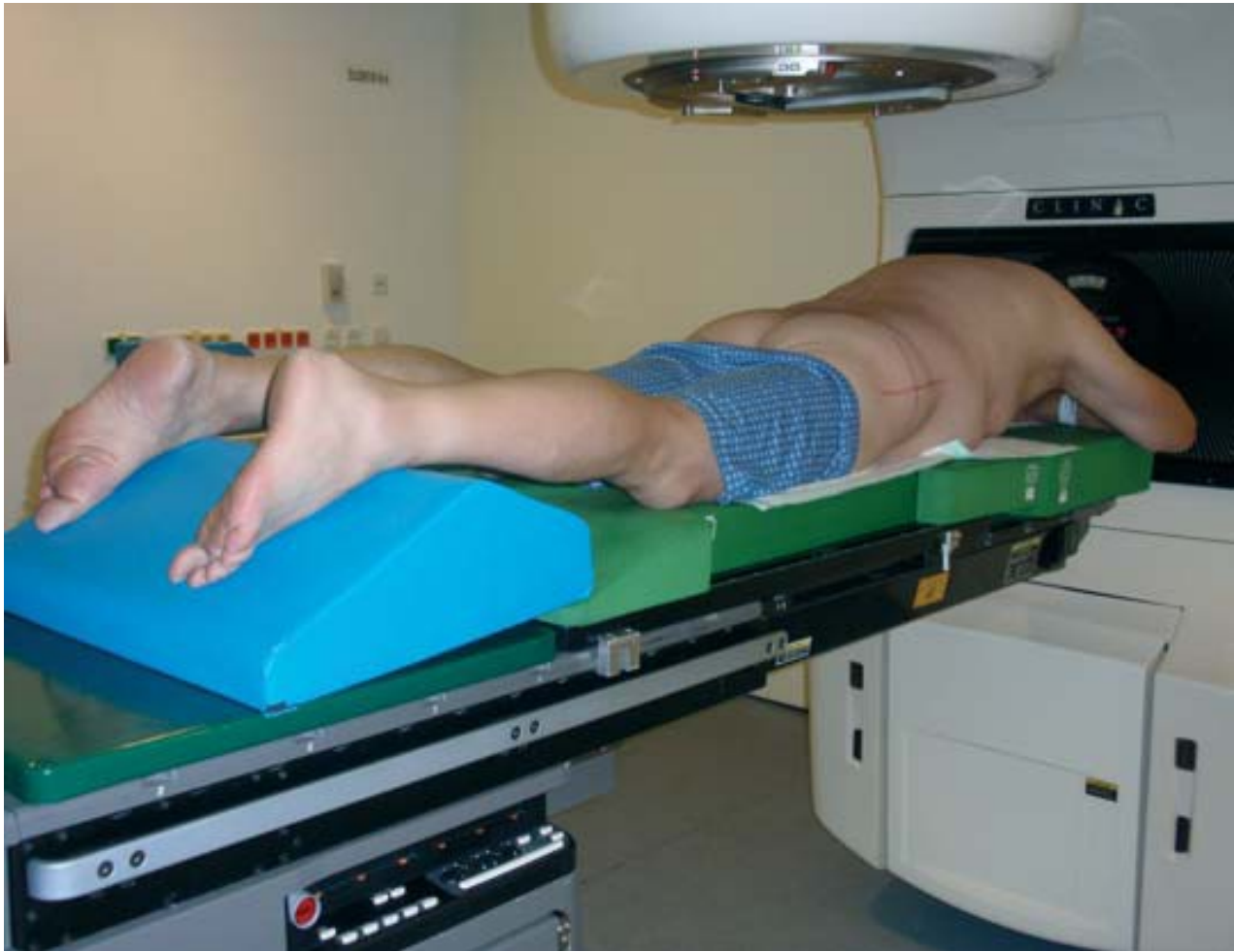
Hynková, L. a kol.: *Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno*. [online]. mou.cz. [cit. 2011-11-25]. Dostupné z WWW: www.mou.cz/radioterapie--ucebni-texty-pro...5...lf.../file.html?..

Kolorektální-karcinom.cz [online]. [Praha]: MeDitorial, [2009]- [cit. 2011-11-07]. Dostupné z: <http://www.kolorektalni-karcinom.cz>. ISSN 1804-1817.

Macháňová, M.: *Radioterapie nádorů konečníku. Onkologická péče*, 2008, č. 3. [online]. Linkos.cz, [cit. 2011-11-25]. Dostupné z WWW: <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/9/87.pdf>

Soumarová, R.: *Intraoperační radioterapie, tradiční metoda s budoucností*. Medical Tribune, 2010, č. 9. [online]. Tribune.cz. Vloženo 26.04.2010, [cit. 2011-11-25]. Dostupné z WWW: <http://www.tribune.cz/clanek/17469-intraoperacni-radioterapie-tradicni-metoda-s-budoucnosti>

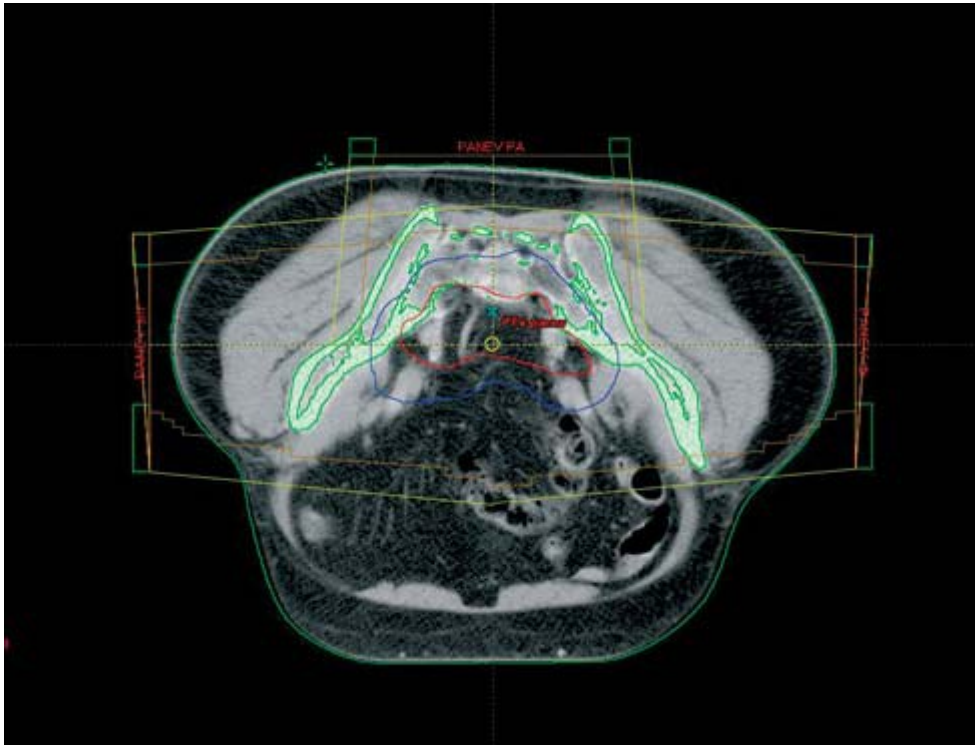
Šlampa, P.; Lovas, P.: *Kolorektální karcinom 2009. Farmakoterapie: speciální příloha*. Praha: Farmakon Press, [2009]-5. Dostupné také z: <http://www.farmakoterapie.cz>. ISSN 1801-1209.



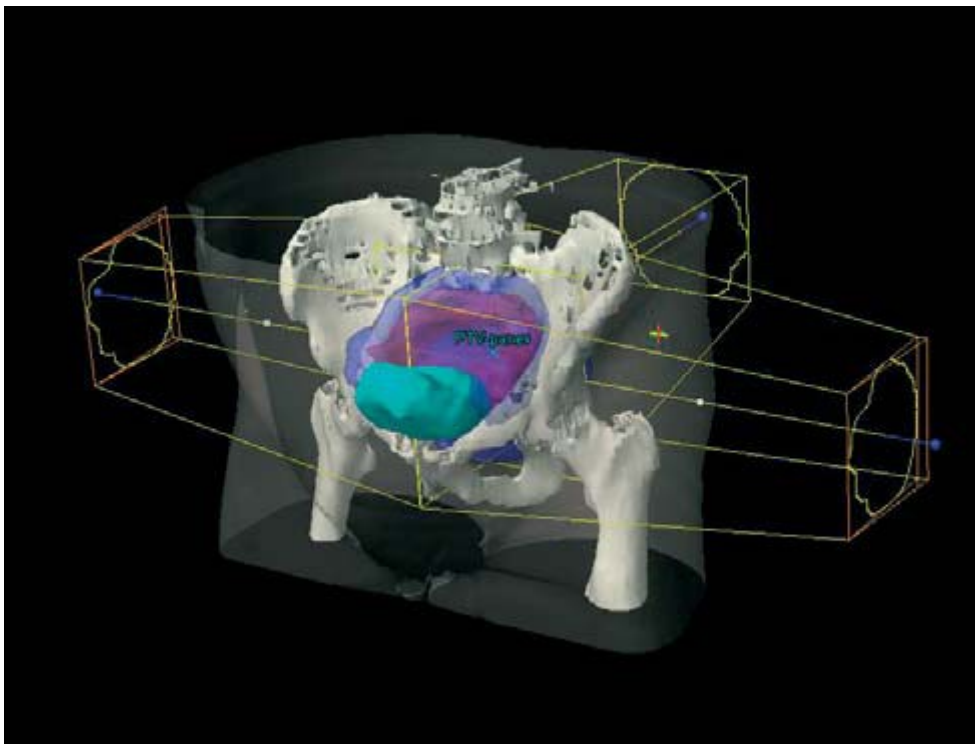
Poloha pacienta při ozařování nádoru konečnicku ve speciálním lůžku bellyboard s otvorem pro „břicho“



Bellyboard



Izodózní plán při neoadjuvantní radioterapii karcinomu konečníku v poloze na břiše v bellyboardu



Trojrozměrná rekonstrukce cílových objemů a kritických orgánů při kombinaci tří konvergentních polí



lineární urychlovač Varian Clinac iX s technikou Rapid Arc.

Fixace pacienta ve vhodné poloze, oblast pánev



Fixační vakuové podložky

