

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Adéla Kocourková

Nádory rekta – komplexní terapie

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph. D., MBA

Olomouc 2021

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

Olomouc 26. dubna 2021

podpis

Poděkování

Děkuji MUDr. Vlastislavu Šrámkovi Ph.D., MBA za cenné rady, připomínky a odborné vedení při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Nádory rekta – komplexní terapie

Název práce: Nádory rekta – komplexní terapie

Název práce v AJ: Complex therapy of rectal cancer

Datum zadání:

Datum odevzdání: 2021-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Kocourková Adéla

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v ČJ: Tahle bakalářská práce předkládá dohledané informace, které se týkají problematiky karcinomu rekta, od epidemiologie až po terapii. Co se týče terapie, zabývá se především využitím radioterapie, chemoterapie a také kombinace obou těchto modalit – radiochemoterapie. Dále se věnuje jejich výhodám a nevýhodám a představuje možné nežádoucí účinky léčby.

Abstrakt v AJ: This bachelor's thesis presents information relating to the issue rectal cancer from epidemiology to treatment. As for treatment, deals mainly with the use of radiotherapy, chemotherapy and also a combination of both of these modalities – radiochemotherapy. It also discusses their advantages and disadvantages and summarises possible side effects of treatment.

Klíčová slova v ČJ: karcinom rekta, chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, konkomitantní radiochemoterapie

Klíčová slova v AJ: rectal carcinom, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, radiochemotherapy, concomitant radiochemotherapy

Rozsah: 61/6

Obsah

Úvod	11
1 Karcinom rekta.....	13
1.1 Epidemiologie, etiologie a rizikové faktory	13
1.2 Screening kolorektálního karcinomu.....	14
1.3 Diagnostika.....	15
1.4 TNM klasifikace a staging	17
1.5 Léčebná strategie	19
1.6 Chirurgická léčba karcinomu rekta	20
2 Terapie maligního nádoru rekta	23
2.1 Radioterapie karcinomu rekta	23
2.2 Chemoterapie karcinomu rekta	27
2.3 Radiochemoterapie karcinomu rekta.....	32
3 Nežádoucí účinky kombinované léčby	37
4 Úloha radiologického asistenta	39
Závěr.....	41
Referenční seznam.....	43
Seznam obrázků.....	49
Seznam příloh.....	50

Úvod

Na celém světě představuje kolorektální karcinom značné zdravotnické i ekonomické potíže (Suchánek, 2013, s. 176). Každým rokem jím onemocní na 1,4 milionu osob. V Evropě se jedná o druhý nejčastější maligní nádor u obou pohlaví. U mužů je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním karcinom plic a u žen je to karcinom prsu (Zavoral, 2016, s. 41). V České republice jde o nejvíce časté zhoubné onemocnění gastrointestinálního traktu (Suchánek, 2013, s. 176). Ve výskytu a mortalitě je ČR v Evropě na předních místech (Zavoral, 2016, s.41).

Do skupiny kolorektálního karcinomu je sice karcinom rekta zahrnován, avšak jeho terapeutický postup je od nádorů tlustého střeva odlišný (Richter, 2015, s. 282). Léčba ca rekta představuje charakteristický příklad komplexní multimodální onkologické terapie. Aby bylo dosaženo kurativního cíle terapie, je stěžejní provést radikální operaci, tj. R0 resekci (Holubec, 2011, s. 283). Resekci doplňuje radioterapie, chemoterapie, a pokud jsou přítomny metastázy, tak i cílená léčba (Kala, 2014, s. 256). Nyní je v terapii karcinomu rekta uplatňována především konkomitantní radiochemoterapie a to jak neoadjuvantní, tak adjuvantní (Holubec, 2011, s. 283).

Cílem práce je sumarizovat dohledané informace, které se týkají problematiky karcinomu rekta. Také jsou stanoveny dílčí cíle:

- Cíl 1: Uvést dohledané informace, jež se týkají radioterapie, její smysl a využití v terapii karcinomu rekta;
- Cíl 2: Uvést dohledané informace, jež se týkají chemoterapie, její smysl a využití v terapii karcinomu rekta;
- Cíl 3: Uvést dohledané informace, jež se týkají radiochemoterapie, její smysl a výhody a nevýhody v terapii karcinomu rekta;
- Cíl 4: Uvést nežádoucí účinky spojené s terapií.

K vytvoření souhrnu o problematice byly nastudovány a použity tyto publikace:

- HOLUBEC, Luboš, 2004. Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-0636-9;
- ŠLAMPÁ, Pavel a Jiří PETERA, 2007. Radiační onkologie. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0;

- VYSLOUŽIL, Kamil. 2005. Komplexní léčba nádorů rektu. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-0628-8;

Na základě rešeršní činnosti byly k tvorbě bakalářské práce použity odborné publikace a články. Vyhledáváno bylo na databázích Google Scholar, PubMed a Medvik. Byla využita tato hesla v českém jazyce: karcinom rektu, chemoterapie, radioterapie, radiochemoterapie a v anglickém jazyce: rectal carcinom, radiotherapy, radiochemotherapy, chemotherapy.

Dohromady bylo nalezeno 285 článků. K vytvoření bakalářské práce bylo využito z celkového počtu 42 článků. Zbytek byl vyloučen, protože nebyla splněna vyhledávací kritéria, nebyl nalezen dostatek informací, či pro duplicitní obsah. Dále bylo využito 13 knižních titulů.

1 Karcinom rekta

Z hlediska etiologie, epidemiologie a histologie se karcinom rekta řadí do kategorie kolorektálního karcinomu. Léčba karcinomu rekta se výrazně liší od karcinomu tlustého střeva především díky anatomickému uložení (Šlampa, 2007, s. 153). Tím, že je rektum uloženo v oblasti pánve a má těsný vztah k pánevním strukturám, je pro něj nejen typický častý výskyt lokálních recidiv, ale i vzdálená diseminace. Proto mezi cíle léčby patří zmenšit riziko vzniku vzdálených metastáz a snížit vznik lokálních recidiv (Richter, 2013, s. 287). Rektum můžeme také ozařovat pro nepřítomnost tenkého střeva, jež je vysoce radiosenzitivní, a lepší lokalizaci cílového objemu. U karcinomu tračnicku se ozařování nevyužívá, jelikož účinná dávka záření přesahuje toleranční dávky střev a orgánů břicha obsahující parenchym (Šlampa, 2007, s. 153).

1.1 Epidemiologie, etiologie a rizikové faktory

Epidemiologie

Kolorektálnímu karcinomu, jenž má celosvětovou incidenci 1,4 milionů a úmrtí 694 000 osob ročně, patří třetí příčka v nejčastějších malignitách na světě. V České republice je to nejčastěji zachycený zhoubný nádor, protože diagnostika činí cca 8 200 pacientů ročně. I když existuje screening, tak se nepodařilo zlepšit včasné odhalení nádoru. Stále je totiž diagnostikováno více než 50 % KRK až ve 3. nebo 4. stádiu (Batko, 2017, s. 66). Na KRK umírá v nynější době okolo 4 000 pacientů za rok. Věk, v němž je pacientům kolorektální karcinom diagnostikován, se pohybuje mezi 65-75 lety (Zavoral, 2016, s. 41).

Etiologie

Z etiologického hlediska se kolorektální karcinom dělí do více forem. Nejčastější formou, s 75 % případů, je sporadický karcinom, jehož hlavní rizikový faktor je věk nad 50 let. Druhá forma, familiární, tvoří 15-20 % nádorů. Hereditární forma, do které se řadí familiární adenomatózní polypóza (FAP) a hereditární non-polypózní kolorektální karcinom (HNPCC), představuje zhruba 4-5 % nádorů. Idiopatické střevní záněty, kam patří např. ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc, jsou spojovány s vyšším rizikem tohoto karcinomu, tvoří nejmenší část všech nádorů kolorekta a to 1 % (Zavoral, 2016, s. 41).

Rizikové faktory

Rizikové faktory se dělí na dvě skupiny: neovlivnitelné a ovlivnitelné.

- a) **Neovlivnitelné rizikové faktory** - Věk, jenž je základní endogenní rizikový faktor, spolu s mužským pohlavím lze zařadit mezi neovlivnitelné rizikové faktory (Schneiderová, 2015, s. 179). Dále sem patří nespecifické střevní záněty (Zavoral, 2016, s. 41).
- b) **Ovlivnitelné rizikové faktory** - Sem řadíme rizikové faktory životního stylu a špatné stravovací návyky. (Schneiderová, 2015, s. 179).

Kouření

Velké množství studií potvrdilo pozitivní vztah kouření vzhledem ke vzniku kolorektálního karcinomu, a to jak u mužů, tak i u žen. Ve studii, která zahrnovala takřka 250 tisíc amerických veteránů války ve Vietnamu, autoři stvrdili, že kouření odpovídá za 16 % úmrtí na ca tlustého střeva a celých 22 % úmrtí na karcinom rektu. Výsledky dokazovaly očividné vztahy mezi dávkou a účinkem (Vyzula, 2007, s. 33).

Výživa a aktivita

Jako rizikovou stravu považujeme tu, která má vysoký obsah živočišných tuků a červeného masa, obsahuje málo vlákniny a s nedostatečným příjmem protektivních látek, což je třeba kyselina listová a vitamin C. Studie, které se zúčastnilo na 478 040 lidí z 10 zemí v Evropě dokazovala asociaci mezi výskytem ca rektu a konzumací červeného masa, zejména hovězího, vepřového a jehněčího. Nesmíme opomínat také nadměrnou konzumaci alkoholu. Pozitivní vztah k tumoru rektu mají zpravidla muži, jež vypijí minimálně 15 l piva za měsíc (Vyzula, 2007, s. 32-34). Nedostatečný pohyb spolu se sedavým životním stylem taktéž můžeme zařadit do rizikových faktorů (Becker, 2005, s. 462).

1.2 Screening kolorektálního karcinomu

V roce 1979 se začala psát historie screeningu kolorektálního karcinomu, kdy proběhlo v ČR šest pilotních studií. Následovaly dvě prospektivní studie (*Český screeningový program* s 109 000 jedinci a *Pražský projekt* s účastí 12 601 lidí). Díky těmto studiím se dosvědčil zájem české populace o screening KRK. (Suchánek, 2013, s, 176). V České republice funguje národní screeningový program od roku 2000. Nyní se provádí imunochemické testy, které nahradily haemocult, což byl guajakový test. Výrazná změna nastala v roce 2009 a to pro zavedení primární screeningové kolonoskopie. Aby byl program úspěšný,

je třeba dostatečné účasti populace, a z tohoto důvodu bylo v roce 2014 zahájeno adresné zvaní. (Šachlová, 2015, s. 162).

Nyní se pacientům ve věku 50-54 let s negativní rodinnou a osobní anamnézou, kteří nemají příznaky nabízí imunochemický test na okultní krvácení jednou za rok (Suchánek, 2018, s. 680). Pokud je výsledek pozitivní, je poté indikována screeningová kolonoskopie (Suchánek, 2013, s. 177). Pacienti od 55 let mají možnost výběru mezi jednoetapovou kolonoskopií či dvouetapově opětovným vyšetřením testu na okultní krvácení (Šachlová, 2015, s. 162).

Testy na okultní krvácení

Imunochemické testy se na trhu vyskytují jako kvalitativní, jež jsou používány většinou lékaři, a kvantitativní. Jejich princip tkví ve stanovení lidského hemoglobinu ve stolici reakcí s protilátkou, jež je obsažena v testu. V ČR je jako pozitivní označován takový test, jehož hodnota cut-off, což je minimální koncentrace hemoglobinu, činí 75 ng/ml (Šachlová, 2015, s. 162). Testy imunochemické mají výhody oproti guajakovým testům. Tyto výhody spočívají nejen v jejich specificitě a senzitivitě při odebírání jediného vzorku, ale taktéž i v mnohem lepší spolupráci z pacientovy strany (Diviš, 2016, s. 38).

Kolonoskopie

To, jestli je kolonoskopie efektivní, závisí na vícero faktorech. Mezi tyto faktory řadíme dokonalou přípravu k vyšetření a také to, jak je vyšetřující pečlivý a zkušený. Ohledně přípravy, nemocným, kteří trpí na zácpu, je doporučována 2-3 dny před vyšetřením tekutá strava. Tři dny před kolonoskopií je nutno vysadit zbytkovou stravu, například slupky a zrníčka. Pokud pacient užívá preparáty železa, vysadit by je měl 7 dní před. K vyšetření je nutné mít vyprázdněná střeva. Nejčastějším preparátem, jenž je k vyprázdnění používán, je výplach 4 litry elektrolytového roztoku, který má stejnou osmolaritu, s polyethylenglykolem. Ne všichni pacienti však fosfátový roztok tolerují, v takovém případě se nahrazuje roztokem hyperosmolárním, ku příkladu makrogolovým roztokem s askorbátovou složkou (Šachlová, 2015, s. 162-163).

1.3 Diagnostika

To, jestli jsme schopni stanovit diagnózu primárního nádoru již v časném stádiu, je z hlediska dlouhodobého přežívání pacienta nejvíce důležité (Andrašina, 2011, s. 266). Doubling-time, čili čas, jenž je potřeba ke zdvojnásobení objemu nádoru, je u kolorektálního karcinomu přibližně 130 dní. Z této informace plyne, že asi 5 let roste nádor bez jakýchkoli

příznaků. Během této doby lze diagnózu odhalit buď screeningem, nebo vyšetřením, které provedeme zcela náhodně pro jiné potíže. Jako nejčastější příznak v anamnéze u karcinomu rekta můžeme označit odchod červené krve společně se stolicí. Krvácení je trvalejšího rázu, může se jednat o lehké či i masivní, které může vést k sekundární hypochromní anémii (Šlampa, 2007, s. 154-155). Vyšetření konečníku per rektum, při němž lze palpačně objevit nízko uložený nádor rekta, by mělo představovat primární fyzikální vyšetření (Schneiderová, 2015, s. 181).

Pokud opomineme test na okultní krvácení a digitální vyšetření rekta, považujeme za nejčastější screeningové vyšetření kolonoskopii (Andrašina, 2011, s. 266). Při kolonoskopickém vyšetření, u kterého odebereme biotický materiál ze suspektních lézí na histologickou verifikaci, lze určit umístění, velikost, povahu změn a díky odběru vzoru, po němž přijde na řadu histologické vyšetření, určit i biologickou povahu lézí. Když histologické vyšetření potvrdí zhoubný nádor, poté je následným krokem v rámci stagingu další vyšetření, jímž se vytyčí rozsah nádorového onemocnění. Mezi tato vyšetření řadíme CT břicha, malé pánve a CT hrudníku. Endosonografii a magnetickou rezonanci malé pánve volíme u maligních nádorů konečníku (Schneiderová, 2015, s. 181). Kolonoskopie může být inkompletní kupříkladu pro stenózu, ostrému ohybu či velkým divertiklům, z toho důvodu vyšetřujeme prostřednictvím virtuální CT kolografie (Zavoral, 2016, s. 42).

Magnetická rezonance je zcela neinvazivní metoda, která pro zobrazení nevyužívá ionizující záření. Zaslouhou svého výborného měkkotkáňového kontrastu, což je nesporná přednost MR zobrazení spolu s absencí ionizujícího záření, poskytuje magnetická rezonance zobrazení jednotlivých vrstev střevní stěny a stanovení tak hloubky mezorektální invaze. V dnešní době představuje MR zobrazení s vysokým rozlišením významnou roli v primárním stagingu karcinomu rekta. Dále pomáhá rozhodnout, jestli je vhodné u nemocného indikovat předoperační chemoterapii a radioterapii (CHRT), a zvolit metodu chirurgického výkonu (Bohatá, 2017, s. 62).

Jaké jsou novinky v diagnostice kolorektálního karcinomu!? Odpovědí může být tekutá biopsie. Materiálem, který se vyšetřuje, je nejčastěji krev. A analyzuje se výskyt celých nádorových buněk nebo fragmentů nádorové DNA. Roku 2018 spatřil světlo světa pravděpodobně poslední pokrok v takovém způsobu diagnostiky a tím byl test na principu čipu CellMax, jenž detekuje cirkulující nádorové z jediné kapky krve. Senzitivita tohoto testu, který byl testován na 620 dobrovolnících, dosáhla 86,9 % a specifita byla 84 %, u lidí s KRK až 97,3 % (John, 2019, s. 60).

1.4 TNM klasifikace a staging

TNM klasifikace

TNM klasifikace je nejčastější klasifikací, podle níž se hodnotí pokročilost nádoru a také podle ní můžeme rozlišit 4 stadia onemocnění (Zavoral, 2016, s. 41). Od 1. 1. 2011 se v České republice používá tato klasifikace maligních novotvarů (Diviš, 2016, s. 35).

T – primární nádor

- TX primární nádor nelze hodnotit;
- T0 bez známek primárního nádoru;
- Tis karcinom *in situ*: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae;
- T1 nádor postihuje submukózu;
- T2 nádor postihuje tunica muscularis propria;
- T3 nádor prorůstá přes muscularis propria do subserózy či do neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáně;
- T4 nádor porušuje jiné orgány nebo struktury a/nebo perforuje viscerální peritoneum.

N – regionální mízní uzliny

- NX regionální uzliny nelze hodnotit;
- N0 v regionálních lymfatických uzlinách nejsou známky metastáz;
- N1 metastázy v 1-3 lymfatických uzlinách;
- N2 metastázy ve čtyřech a více lymfatických uzlinách.

M – vzdálené metastázy

- MX vzdálené metastázy nelze hodnotit;
- M0 nejsou vzdálené metastázy;
- M1 prokázané vzdálené metastázy.

(Šlampa, 2007, s. 155)

Staging

Pokud se nález kolorektálního karcinomu prokáže, další krok spočívá ve stagingu neboli zhodnocení stadia nemoci, a gradingu, což je histologický stupeň diferenciaci. Provedení CT břicha a malé pánve společně s aplikací kontrastní látky mimostřevní cestou představuje základní nástroj stagingu (Zavoral, 2016, s. 42). Značné zpřesnění lokálního stagingu ca rekta

umožnil pokrok v zobrazovacích postupech, a to především MR rekta. Na magnetické rezonanci je především posuzován vztah tumoru k tzv. fascia recti ohraničující mezorektum, vztah k pánevnímu dnu a ke svěračům (Kala, 2020, s. 364).

Pro každé stádium je určeno pětileté přežití. U kolorektálního karcinomu je stanoveno takto: u stádia I. je zhruba 90 % pětiletého přežití, pro stádium II. 72-84 % pravděpodobnost přežití. Ve stádiu III. se šance pohybuje okolo 52-83 % a ve IV. stádiu, pro nějž je typická přítomnost vzdálených metastáz, se šance pětiletého přežití pohybuje mezi 6-8 % (Zavoral, 2016, s. 41-42).

Lokální staging

T2 vážené obrazy v axiální rovině (kolmé na podélnou osu tumoru) jsou důležitou sekvencí pro určení lokálního rozsahu tumoru.

Pokud je v T2 vážených obrazech patrná hyperintenzní vrstva, značí to, že tumor zasahuje submukózu a označujeme ho jako stádium T1. Tumor nemusí být dobře patrný v MR obraze, jestliže mu chybí exofyticky rostoucí intraluminální složka. Endorektální ultrasonografie (EUS) je lepší volbou pro odlišení stádia T1 a T2.

Pro T2 stádium je typická invaze do tunica muscularis propria, hypointenzní vrstva na MR obraze značí tuto invazi. Prorůstání přes stenózu do přilehlého mezorektálního tuku představuje stádium T3. I stádium T4 čili poslední, umí MR odlišit, a to zaprvé v prorůstání do distálního úponu peritonea k viscerální vrstvě endopelvické fascii obsahující rektum, mezorektální tuk, uzliny a lymfatické cévy, a zadruhé v prorůstání do přilehlých orgánů (vagina, prostata, močový měchýř, děloha). Tahle kritéria jsou platná pro tumory středního (5-10 cm od anu) a orálního (10-15 cm od anu) rekta. Jiné hodnocení je pro nádory distálního rekta.

Nodální staging)

Jestliže magnetickou rezonanci využíváme pro detekci invaze do lymfatických uzlin, je nezbytné hodnotit jak velikost, tak i morfologii uzlin. Z pohledu velikosti uzlin je velmi časté, že uzlina, která odpovídá normální velikosti, je podle kritérií považována za metastaticky postiženou. Pro odlišení benigní a maligní uzliny se nejčastěji používá hranice 5 mm. Nicméně tato hranice neposkytuje záruku, že uzlina, která má menší velikost než 5 mm, nebude zasažena metastaticky.

Uzlina, jež je metastaticky postižena, má intenzitu signálu heterogenní a neostrou či nepravidelnou konturu. Dále je podstatná lokalizace uzlin vůči mezorektální fascii, a to z toho důvodu, že uzliny, které jsou přítomny v její těsné blízkosti, mají vyšší riziko

lokální rekurence. Magnetická rezonance může detekovat též uzliny, které se nachází mimo fascii. Jejich přítomnost si žádá provedení rozšířené lymfadenektomie a změnu chirurgického výkonu (Bohatá, 2017, s. 62-64).

1.5 Léčebná strategie

Terapie rektálního karcinomu prošla v posledních desetiletích rapidním vývojem. Klíčový v léčbě je mezioborový konsensus (Kala, 2020, s. 362). Terapie, která je multidisciplinární kombinovaná, významně vylepšuje prognózu pacientů. U některých pacientů můžeme docílit dlouhodobého vymizení příznaků choroby či i úplného vyléčení (John, 2020, s. 126). Chirurg, nebo také onkochirurg, představuje důležitou úlohu v léčbě kolorektálního karcinomu. U KRK se využívá léčba chirurgická, jež by byla bez řádné diagnostiky, histologie a efektivní onkologické terapie málo úspěšná, dále se využívá chemoterapie, cílená biologická terapie a pro nádor rekta v první řadě radioterapie. Pro tyto léčebné metody je typické, že jejich kombinace je poměrně častá (Diviš, 2016, s. 35-36).

Za základní kurativní metodu můžeme nadále považovat radikální chirurgický zákrok (Soumarová, 2011, s. 685). Nutné je však jej provést správně a včas. Do nádorů, které mohou být považovány jako kurabilní, patří resektabilní karcinomy stádia I-III a stádia IV s možností kompletní resekce primárního karcinomu a též metastatického postižení. Na základě biologických charakteristik nádoru a rozsahu nemoci může navzdory úspěšné resekci přetrvávat riziko mikrometastáz. Ty pacienta ohrožují možným relapsem onemocnění (Dvořák, 2011, s. 473).

Nejlepších léčebných výsledků lze dosáhnout v časných stádiích choroby. V takovém případě se jedná o léčbu poměrně rychlou, jednoduchou a v neposlední řadě také nejméně ekonomicky náročnou. Jestliže nádor zachytíme velmi časně, přijatelným řešením může být endoskopické odstranění zhoubně zvrhlého polypu. Použitím operačního rektoskopu lze resekovat karcinomy rekta. Chirurgická resekce je ve většině případů indikována pro časná stádia (Diviš, 2016, s. 36).

Pro tumory, jejichž proximální hranice je dle kolonoskopického vyšetření v maximální vzdálenosti 25 cm od anu, je typická indikace radioterapie. Standardem je ozařování jedenkrát denně pětkrát v týdnu v dávce 1,8-2 Gy v jednotlivé frakci. Délka terapie je 4,5-5 týdnů do celkové ložiskové dávky 44-45 Gy na oblast malé pánve.

U pokročilých stádií, dle TNM klasifikace se jedná o T3-T4, N+, se uplatňuje vždy neoadjuvantní onkologická terapie. Když srovnáme neoadjuvantní léčbu se samotnou radioterapií, zjistíme, že po neoadjuvantní chemoradioterapii dochází více k regresi nádoru,

sníží se četnost lokálních recidiv a také se zvyšuje procento kurativních resekcí (Zavoral, 2016, s. 43). R0 resekce s totální mezorektální excizí představuje cíl provedení.

Na základě histologického vyšetření, které se uskuteční po vykonání resekce primárního tumoru, se rozhoduje, zda indikovat adjuvantní (zajišťovací) chemoterapii. Tato chemoterapie má za cíl zničit zbývající nádorové buňky (Diviš, 2016, s. 36). Možné nežádoucí účinky jsou spojeny i s podáním chemoterapie, avšak pro III. stádium je její indikace standardním postupem. Pokud by nebyla chemoterapie podána, musí to být odůvodněno v dokumentaci pacienta (Tomášek, 2013, s. 188).

Léčba, jež je skutečně velmi obtížná a ekonomicky náročná, je terapie metastatického onemocnění. V játrech nebo v plicích nejčastěji vznikají metastázy nádoru rekta (Diviš, 2016, s. 36). Toto onemocnění lze považovat za nevléčitelné a snažíme se vést léčbu s paliativním záměrem (John, 2020, s. 127). Nicméně je nutné odlišit pacienty, u nichž je i v případě IV. stádia šance úplného uzdravení. Jedná se o nemocné, u kterých můžeme provést radikální resekci metastáz, nejčastěji jaterních, a tím dosáhneme úplné remise (Tomášek, 2013, s. 188).

1.6 Chirurgická léčba karcinomu rekta

V České republice jsou pacienti s kolorektálním karcinomem značnou zátěží pro chirurgická pracoviště, a to z důvodu vysoké incidence a impaktu chirurgické léčby. Nemocní s karcinomem kolon, zvláště s akutními komplikacemi, jsou léčeni i na menších pracovištích, zatímco léčba rektálního karcinomu by měla probíhat na specializovaných pracovištích v rámci komplexních onkologických center. K tomu, aby se zlepšila a zefektivnila terapie, může přispět založení onkochirurgie jako specializační vzdělávací nástavby chirurgie.

Cíl operačního zákroku tkví v dosažení tzv. radikálního odstranění nádoru – R0 resekce s prokázanými negativními resekcními okraji. Výkon není hodnocen jako radikální v případě, že se prokáže přesah nádoru přes resekcční okraj. Indikace operačního výkonu u pacientů s karcinomem rekta je většinou efektivní. V poslední době jde o tzv. fast track metodu přípravy, která je bez podávání laxativ a střevních nálevů, avšak i nadále mnoho chirurgů preferuje předoperační vyprázdnění střev.

Aby byla dosažena radikalita výkonu, provádí se totální mezorektální excize (Ryska, 2013, s. 179-180). K výraznému zvýšení lokální kontroly tumoru a snížení počtu lokálních recidiv přispěla koncepce totálního odstranění mezorekta u tumorů konečníku navržená R. J. Healdem roku 1979. Ruku v ruce s tím je spojené riziko zvýšené pooperační morbidita. Resekci rekta je možno provést buď otevřeným způsobem či minimálně invazivním

způsobem – laparoskopicky. Nejnovější možností je transanální způsob (transanal TME – TaTME) (Kala, 2020, s. 364).

2 Terapie maligního nádoru rekta

Do nejvíce častých nádorových onemocnění řadíme metastatický kolorektální karcinom, jenž má významný podíl na celkovém počtu úmrtí na nádorová onemocnění. Milník v léčbě tumoru rekta spočíval ve vstupu monoklonálních protilátek proti VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) a EGFR (epidermální růstový faktor) roku 2004, čímž se výrazně zlepšila prognóza metastatického onemocnění (Batko, 2017, s. 66).

Na onkochirurgické metody, jež jsou osvědčené a zavedené, navazují moderní trendy v terapii KRK. Jejich snahou je využít současné pokročilé diagnostické a léčebné algoritmy všech medicínských modalit. V praxi se používají nové molekuly, biologická léčba a nejspíš bude přístupná i imunoterapie v rámci multidisciplinárního a také vysoce individualizovaného terapeutického přístupu v léčbě karcinomu rekta. V terapii karcinomu konečníku je to filozofie Organ Preservation Surgery a též se dává přednost postupu Liver First u synchronních metastáz v játrech (Kala, 2017, s. 55).

2.1 Radioterapie karcinomu rekta

Vyjma chirurgické a systémové léčby má své opodstatněné místo v léčbě ca rekta také radioterapie. Tu volíme s cílem jak radikálním, tak i paliativním. Nyní se nejvíce uplatňuje předoperační neboli neoadjuvantní, radioterapie, ale též může být indikována radiační léčba adjuvantní čili pooperační (Richter, 2013, s. 287). Nicméně bychom neměli zapomínat na brachyradioterapii a ve vzácných případech i na intraoperační radiační léčbu, nad kterými můžeme také uvažovat při terapii kolorektálního karcinomu (Doležalová, 2007, s. 205).

Intraoperační radioterapie

Indikace IORT (intraoperační radioterapie) u ca rekta spíše vzácností. V průběhu operace je na oblast lůžka jednorázově aplikována dávka záření 8-15 Gy. Po chirurgickém výkonu přijde na řadu přidání této dávky pooperační zevní radioterapií. U intraoperační radiační léčby je potřeba mít speciální technické vybavení (Šlampa, 2007, s. 158).

IORT je příhodná v multimodální terapii lokálně pokročilého rektálního karcinomu, jelikož je možná aplikace vysoké dávky během krátkého času bez ozáření tkání, jež jsou zdravé (Soumarová, 2011, s. 685). Do této doby nebyla uskutečněna v České republice žádná operace, při níž by bylo užito ionizující záření (Doležalová, 2007, s. 209).

Brachyradioterapie

V terapii ca rekta byl první popis brachyradioterapie proveden v 80. letech Sischym ve Spojených státech amerických a Papillonem ve Francii. U nás v ČR se neprovádí příliš často. Když už se brachyradioterapie provede, jedná se především o intersticiální aplikaci, jež má kurativní záměr. V paliativní terapii je to pak aplikace intraluminální (Šlampa, 2007, s. 158). Pacienti, u nichž nenastal žádný léčebný efekt po terapii zevní radioterapií, mohou být indikováni k intraluminální brachyradioterapii. Taktéž je její uplatnění v léčbě krvácení, bolestí a jiných komplikací, které může rektální nádor způsobit (Dvořák, 2015, s. 164).

6 týdnů po aplikaci zevní radioterapie (25krát 1,8 Gy) je dalším krokem aplikace brachyradioterapie (2krát 30 Gy zdrojem s nízkým dávkovým příkonem). A to pro očekávanou regresi objemu nádoru. Ozářit celý obvod lumen rekta je při brachyradioterapii nevhodné.

Použití brachyradioterapie se omezuje na povrchové tumory, které nemají větší velikost než T2. Také musí být prokázáno, že nádor neprorůstá do peritektálního tuku a nejsou postiženy lymfatické uzliny (Šlampa, 2007, s. 158). I u brachyradioterapie, podobně jako u většiny léčebných metod, je možnost kombinace, a to zvláště se zevní radioterapií či s lokální excizí (Dvořák, 2015, s. 165).

Plánování radioterapie

Aby byla terapie dobře naplánována, je zapotřebí zvážit veškeré možnosti. Z toho důvodu se poměrně často zvažuje kombinace více postupů. K nejčastější patří kombinace radiační léčby s chirurgickým výkonem či s chemoterapií, dále taktéž brachyterapie s teleterapií.

Pokud je nemožné nádor operovat, přijde na řadu indikace neoadjuvantní radioterapie. Za hlavní cíl můžeme považovat změnit původní inoperabilní nádor na operabilní. Ke zmenšení nebo uvolnění nádoru dojde po působení ionizujícího záření. Namísto toho volba na adjuvantní radioterapii padne v momentě, kdy je nutné odstranit přítomné nebo potenciálně přítomné zbytky tumoru po operaci, jež byla uskutečněna.

Důležité je stanovit cíl léčby proto, aby byl vypracován plán terapie. Cíl může být jak kurativní, tak i paliativní. Nezbytným krokem je tudíž zhodnocení celkového stavu pacienta a předchozí léčby, vyloučení možné kontraindikace. Také je důležité mít k dispozici klinickou a patologickou klasifikaci během operace. Poté následuje přesná lokalizace tumoru a stanovení cílového objemu. Ten je vytyčen hlavně s pomocí CT, MR nebo též

radioizotopových metod. Hloubka uložení CO, vynucená velikost a tvar pole napomáhají k volbě vhodnému druhu záření.

Systémy pro plánování poskytují výpočet pro správné rozložení celkové dávky, a to nejen v cílovém objemu, ale i v rizikových orgánech. Je zapotřebí počítat i s frakcionací. Ke kontrole vytvořeného plánu ozáření slouží přístroj, jenž simuluje podmínky ozařování. Tento přístroj se nazývá simulátor (Vysloužil, 2005, s. 95-98).

BOX technika či kombinace tří konvergentních polí jsou nejčastěji používané ozařovací techniky karcinomu rekta. Jako zdroj záření se využívá brzdné záření lineárního urychlovače, v tomto případě v rozmezí 18-20 MV (Šlampa, 2007, s. 161).

Paliativní radioterapie

Jedná se o jednu z nosných terapeutických modalit paliativní léčby v onkologii. Pokud je nemožné ovlivnit nemoc kurativně, je indikována paliativní radioterapie. O její indikaci rozhodne multidisciplinární tým (Šlampa, 2007, s. 161).

Primární cíl spočívá v odstranění symptomů choroby či jejich výrazné zmírnění, čímž by se měla zlepšit kvalita života. Do sekundárních cílů lze zařadit prodloužení doby přežití a regresi tumoru. Nejvíce často se paliativně ozařují metastatická ložiska v mozku, skeletu či uzlinách (Hynková, 2015, s. 5). Paliativní radioterapie může být, podobně jako radikální léčba, kombinována s dalším léčebným postupem, kupříkladu s chemoterapií, chirurgickou operací či biologickou léčbou (Šlampa, 2008, s. 106).

Aplikace paliativní radioterapie probíhá v pár frakcích s vyšší dávkou na frakci, například 10x3 nebo 5x4 Gy. Děje se tak s pomocí jednoduchých ozařovacích technik. Jednorázové ozáření vysokou dávkou (1x6-8 Gy) je typické pro pacienty, u nichž se předpokládá krátká doba života (Hynková, 2015, s. 5).

Předoperační (neoadjuvantní) radioterapie

Downstaging, neboli zmenšení nádorové masy, představuje hlavní cíl předoperačního ozařování. Upotřebení této terapie je hlavně u lokálně pokročilých tumorů, které původně nebyly schopny operace. Riziko diseminace nádorových buněk v oblasti břicha a malé pánve zmenšuje právě neoadjuvantní radioterapie (Hynková, 2015, s. 5). Jestliže hrozí nádorová stenóza, je před zahájením operace na pováženou zrealizování odlehčovací kolostomie.

Jedna z výhod předoperační radioterapie spočívá v tom, že tkáň nádoru není porušena chirurgickým zákrokem a fibrotickými změnami. Tím pádem je tumor více okysličen a má lepší reakci na ozáření. Buňky jsou oxygenovány, čímž vznikne větší naděje odpovědi na radioterapii.

Nevýhodou této léčby je fakt, není znám podrobně rozsah histopatologického stagingu. Proto je možné, že dojde k overtreatmentu čili aplikaci agresivnější terapie, jež není adekvátní. Tuto nevýhodu lze zčásti odstranit s pomocí co nejpřesnějšího stagingu, jenž využívá všechny dostupné vyšetřovací postupy. Další nevýhoda je ta, že může být při standardní frakcionaci oddálen termín operace. Avšak doposud nebyla potvrzena skutečnost, že by oddálení zákroku při neoadjuvantní terapii zhoršovalo prognózu nemoci. Nicméně pokud se odloží termín operace, představuje to vážný psychologický problém k získání spolupráce pacienta (Šlampa, 2007, s. 156).

Aplikace předoperační radioterapie může být uskutečněna ve dvou frakcionačních schématech, a to ve standardním či akceleračním režimu (Novotný, 2016, s. 171).

Standardní frakcionace

Standardní frakcionace se aplikuje v dávce 5 x 1,8-2,0 Gy/týden (Hynková, 2015, s. 11). Nejvíce často je využívána u pacientů s lokálně pokročilým tumorem T3 a T4. Nesmíme zapomenout také na pacienty, u nichž bylo prokázáno postižení mízních uzlin, nemocné s tumory hraničně resekabilními nebo neresekabilními i s nízcí sedícími nádory. 44-45 Gy se používá na oblast malé pánve. Je možnost provést ozáření cíleně na tumorózní oblast, a to v dávce 5 až 6 Gy (Šlampa, 2007, s. 157).

Akcelerované režimy radioterapie

K akcelerovanému režimu jsou vybráni ti pacienti s vyšším věkem či krvácejícím nádorem, a kteří mají operabilní tumory. Použití tohoto režimu není vhodné pro hraničně operabilní nádory a to proto, že nemůžeme očekávat downstaging. Výhoda akcelerovaného režimu spočívá v redukci diseminace buněk nádoru během operace. Hlavní nevýhodu představuje zvýšené riziko pozdních změn orgánů, které se nacházejí v malé pánvi. Tyto pozdní změny jsou nevratné a možnými projevy jsou například fibróza velkých cév a močového měchýře či stenózy močovodů. Na oblast malé pánve je aplikována dávka 5 x 5,0 Gy a to od pondělí do pátku (Šlampa, 2007, s. 157). Do jednoho týdne po skončení léčby přijde na řadu operace. U akcelerovaného režimu radioterapie nedochází k její kombinaci s chemoterapií (Novotný, 2016, s. 171).

Pooperační (adjuvantní) radioterapie

Adjuvantní radioterapie je považována za léčbu zajišťovací a to proto, že jde o ozáření nádorových buněk, jež se šíří mikroskopicky. Když ozáříme tyto buňky, dojde ke snížení rizika recidivy jednak lokálního, tak i regionálního. Indikována je hlavně po chirurgické operaci, u rekta po jeho resekci či amputaci (Hynková, 2015, s. 4). Stádia pT3 a pT4, u nichž

se neudělala předoperační radioterapie, a taktéž pacienti s postiženými mízními uzlinami značí indikaci k pooperační radioterapii (Foldyna, 2008, s. 720). Nad adjuvantní radioterapií je možno uvažovat i u pT2 nádorů s rizikovými faktory, mezi které patří lymfangioinvaze, angioinvaze či G3.

U ca rekta se pooperační radioterapie dělá se standardní frakcionací do celkové dávky 46-50 Gy. Pozitivum této terapeutické metody tkví ve znalosti histologie nádoru. Nevýhodu představuje vyšší pozdní a akutní toxicita a pravděpodobná porucha tenkých klíčků. Kombinace adjuvantní a neoadjuvantní RT není doporučeno, jelikož neprokazuje žádné lepší výsledky, naopak vede ke zvýšení morbidity terapie (Šlampa, 2007, s. 158).

2.2 Chemoterapie karcinomu rekta

Chemoterapie (CHT) představuje významnou modalitu, jež se využívá v terapii nádorových onemocnění. Pod názvem chemoterapie si lze představit terapii cytostatiky. S touto formou léčby se pojí řada nežádoucích účinků, které nyní můžeme více či méně ovlivňovat či jim předcházet. K nejvíce častým nežádoucím účinkům se řadí nauzea a zvracení, únava, obštipace a diarrhoea, dále vypadávání vlasů i krvácení. Taktéž dochází ke změnám v krevním obraze (anémie či trombocytopenie) (Novotná, 2020, s. 13).

Podle mechanismů cytostatik je můžeme rozčlenit do 3 skupin. První skupina je tvořena látkami vedoucí k inhibici slučování nukleových kyselin, do druhé patří látky, které porušují strukturu hotové polynukleotidy. A poslední skupina cytostatik obsahuje látky, jež během mitotického dělení alterují mikrotubulární struktury (Kubecová, 2009, s. 273).

Nyní je lepší využít tzv. kombinovanou chemoterapii, kdy se podá více cytostatik. Průběh aplikací je buď simultánní anebo sekvenční. Nesmíme opomíjet mechanismy účinků jednotlivých cytostatik, neboť pokud současně podáme dva preparáty mající odlišný mechanismus, může se zničit více buněčné populace. Jestliže je zvolena chemoterapie, jako prvotní terapii, tzv. terapii první linie, volíme tu kombinaci, u níž přijatelně známe účinnost pro daný tumor. Pokud došlo k relapsu nemoci či se nedosáhlo remise, přijde na řadu druhá linie terapie. U druhé linie vybereme kombinaci, která byla úspěšná v II. etapě klinického zkoušení a vykazovala protinádorovou účinnost proti určitému nádoru. Když je druhá linie taktéž neúspěšná, můžeme podat tzv. záchrannou terapii. Tehdy jsou aplikována nová cytostatika v monoterapii (Klener, 2002, s. 198).

Karcinom rekta patřil mezi chemorezistentní tumory. Zařazen mezi tyto nádory byl pro vysokou expresi genu mdr-1. Nicméně i přesto se fluoropyrimidinová skupina cytostatik

se ukázala jako efektivní při terapii kolorektálního karcinomu. Nejvíce účinným z této skupiny látek je 5-FU (Jablonská, 2000, s. 394-395).

Paliativní chemoterapie

Významnou pozici má paliativní chemoterapie hlavně u výskytu metastáz, pokročilého nádoru nebo recidiv tumorů, kdy se nepředpokládá kurativní efekt (Vysloužil, 2005, s. 112). Její úsilí spočívá v dosažení co nejvyššího léčebného efektu při nejnižší toxicitě (Kocák, 2008, s. 128). U pokročilého ca rekta se podobně jako u radikální terapie užívá cytostatikum 5-FU. Dříve bylo podáváno bolusově, v současné době se podává aplikace kontinuální. Díky této aplikaci se zvýšila terapeutická odpověď (Klener, 2002, s. 411). 5-fluorouracil (FU) se používá v kombinaci s oxaliplatinou, leukovorinem (FA) a irinotecanem. Režimy FU/FA DeGrammont, FOLFIRI, FOLFOX4 a FOLFOX6 dokážou prodloužit pacientův život o více než 20 měsíců. Také je možno užít režimy založené na capecitabinu. Mezi tyto režimy patří XELIRI nebo XELOX.

Kromě chemoterapie je v nynější době využívána i cílená léčba. Řadíme sem monoklonální protilátky proti VEGF a receptoru pro EGF. Indikován je bevacuzimab (Avastin) a cetuximab (Erbix) v kombinaci s chemoterapií (Bednařík, 2008, s. 174).

Neoadjuvantní chemoterapie

Využití neoadjuvantní chemoterapie se pojí s cílem zlepšit nebo umožnit operaci nádoru, jenž je hraničně operabilní. Krom toho je u ní předpoklad brzkého ovlivnění potenciálních mikrometastáz. Skoro pokaždé je kombinována s radioterapií (Vysloužil, 2005, s. 112).

Adjuvantní chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie u kolorektálního karcinomu představuje podání „zajišťující“ terapie, která následuje po radikálním chirurgickém zákroku za absence makroskopicky zřejmého či jinak zjištěného reziduálního tumoru s cílem snížení rizika návratu nemoci. Nyní je adjuvantní terapie indikována u pacientů ve III. stádiu a u vybraných pacientů ve stadiu II (Dvořák, 2011, s. 473).

Léčba je zahájena v závislosti na tom, jak jsou zhojeny rány po operaci. Platí, čím dříve, tím lépe, ale ve většině případů jde o 3-6 týdnů po operaci. V dnešní době došlo též na změnu v podávání. Předtím se používal režim 5-fluorouracil s leukovorinem, který byl podáván v pěti po sobě jdoucích dnech, což se opakovalo každé čtyři týdny. Jednalo se o režim Mayo. Následně byl více využíván režim dle DeGrammonta, kdy se 5-FU podává nepřetržitě po dobu 2 dnů. Opakuje se to každé dva týdny. Aby se zvýšila účinnost, můžeme použít FOLFOX režim čili kombinace 5-fluorouracilu s oxaliplatinou. Následkem tohoto režimu

je však zvýšená toxicita. Taktéž je možnost využití režimu, ve kterém kapecitabin nahradí 5-FU. Jedná se o režim XELOX (Kala, 2014, s. 262).

Doporučuje se využít adjuvantní chemoterapii následující po neoadjuvantní radiochemoterapii jen jako čtyřměsíční kúru (Novotný, 2007, s. 159).

Chemoterapie a biologická léčba

Pokrok v systémové léčbě metastatického kolorektálního karcinomu představovalo zavedení cílené terapie. V praxi se převážně používá cetuximab, bevacizumab a panitumumab. Nově jsou evidovány aflibercept a regorafenib (Halámková, 2013, s. 391).

Biologická terapie se na rozdíl od chemoterapie, pro níž je typické necílené poškozování nukleových kyselin, které jsou kolektivní jak pro buňky nádorové, tak zdravé, zaměřuje na děje, jež jsou charakteristické pro buňky nádorové (Diviš, 2016, s. 36).

Dnes můžeme rozdělit cílenou léčbu na terapii prostřednictvím anti-EGFR a anti-VEGF monoklonálních látek (Batko, 2017, s. 66). Ovšem abychom byli schopni určit správnou terapeutickou metodu, je zapotřebí zrealizovat kompletní diagnostiku, molekulární nevyjímaje. Ta poskytuje možnost najít v tkáni tumoru biomarkery, z toho důvodu je možno stanovit predikci účinnosti biologické léčby. V současné době se určují zejména mutace onkogenů KRAS a NRAS. Bylo identifikováno množství jiných molekulárních markerů, jež ovšem prozatím nemají prozatím užití v běžné praxi. V první a druhé linii se koná aplikace biologické léčby spolu s chemoterapií. Samostatná biologická léčba se poté podává až v pozdějších liniích (Tomášek, 2013, s. 189).

Mezi monoklonální protilátky, jež cílí proti epidermálnímu růstovému faktoru, se řadí zejména panitumumab a cetuximab (Batko, 2017, s. 66). Tyhle látky jsou výhradně účinné u těch pacientů, u nichž nebyla v buňkách nádoru nalezena mutace onkogenu KRAS (Büchler, 2011, s. 216).

Panitumumab jde o rekombinantní plně humánní protilátku zaměřenou proti EGFR (Halámková, 2013, s. 393). Je možné jej kombinovat v první linii terapie s FOLFOX režimem, jestliže je případ druhé linie, je kombinován s režimem FOLFIRI. V pozdější linii je možno užít samostatný panitumumab bez chemoterapie (Tomášek, 2013, s. 189).

Cetuximab je chimérická monoklonální protilátka vážící se na EGFR a blokující jeho funkci (Halámková, 2013, s. 392). Chimérická struktura má souvislost s vyšším výskytem alergických reakcí, jež jsou spojeny s jeho indikací (Sehnalová, 2019, s. 289). Podstata protinádorového účinku spočívá v blokádě signální transdukce, a tím zabraňuje růstu nádorové buňky a směřování k apoptóze (Tomášek, 2013, s. 189). To, jestli bude léčba

účinná, se pojí na nádor s nemutovaným onkogenem KRAS neboli wild type KRAS (Kubala, 2018, s. 107). Cetuximab se nejlépe jeví, když je kombinován s chemoterapií na bázi irinotekanu (Tomášek, 2013, s. 189). Ve studii CRYSTAL byla použita kombinace cetuximab s režimem FOLFIRI. Výsledky této studie ukázaly, že může být užit v první linii terapie mCRC v kombinaci s chemoterapií pro pacienty s onkogenem wild type KRAS (Kiss, 2009, s. 116).

Do skupiny anti-VEGF protilátek patří bevacuzimab, regorafenib a aflibercept. Na regulaci angiogeneze se účastní VEGF faktor. Tím, že se naváže na receptory, spustí transdukční kaskádu, jež má vliv na angiogenezi (Tomášek, 2013, s. 189).

Bevacizumab jde o rekombinantní humanizovanou monoklonální protilátku. Pokud přidáme bevacizumab k chemoterapii, prodlouží se medián OS o 4,7 měsíce (Halámková, 2013, s. 391). V současnosti je využití bevacizumabu v první a druhé linii terapie a je kombinován s režimem na bázi fluoropyrimidinu. Doporučené dávkování je 5 či 10 mg bevacizumabu na kilogram tělesné váhy 1x za dva týdny anebo 7,5 či 15 mg na kilogram 1x za tři týdny (Richter, 2018, s. 56-57).

Cytostatika, která se užívají v terapii kolorektálního karcinomu

Pokud není pokročilý kolorektální karcinom doposud léčen, je střední doba přežití 5-6 měsíců (Abrahámová, 2004, s. 334). Aplikace fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem představuje základ terapie pokročilého kolorektálního karcinomu (Fínek, 2008, s. 54). V dnešní době jsou při jeho léčbě používána i další cytostatika, kupříkladu oxaliplatin, irinotecan, UFT, raltitrexed nebo capecitabin.

5-fluorouracil

Jde o proléčivo, jež bylo vyvinuto roku 1957 Heidelbergerem. Účinkuje především v S fázi buněčného cyklu (Abrahámová, 2004, s. 334). Eliminační poločas 5-FU činí 10-25 minut. Aplikovat ho můžeme intraperitoneálně nebo intraarteriálně do arteria hepatica a to při terapii jaterních metastáz (Fínek, 2008, s. 54). V monoterapii nenese účinnost 5-fluorouracilu vysoké procento remisí, zhruba jen 10-15 %. Z tohoto důvodu se začaly zkoušet jeho kombinace s ostatními cytostatiky. Uvedme například cisplatinu a nitrosoureu. Tyto kombinace však neměly vyšší účinnost než aplikace samotného 5-FU. Ovšem metaanalýza ACCMA ukázala, že než podání samotného 5-fluorouracilu, je účinnější režim FU/FA čili biomodulace s pomocí leukovorinu (Abrahámová, 2004, s. 334). Díky jiným studiím (IMPACT a NSABP C-01 až C-04) byl dokázán prospěch režimu FU/FA pro pacienty s ca

rekta ve III. stádiu. Pro pacienty ve II. stádiu nicméně tento prospěch nebyl prokázán (Kubala, 2018, s. 105).

Oxaplatina

Jde o platinový komplex, jenž je rozpustný ve vodě. Oxaplatina tvoří platinované nitrořetězcové a meziřetězcové můstky, které vedou k inhibici syntézy DNA. Bylo prokázáno synergické působení oxaplatiny s 5-FU (Fínek, 2008, s. 54). Tím, že se molekuly oxaplatiny přidaly do FUFA kombinace, vznikla kombinace. Tento vznik představoval pokrok v adjuvantní terapii KRK. Nyní je tato terapie standardem III. stádia a vybraných pacientů v IIb. stádiu. Jsou používány kombinace FOLFOX4 a FOLFOX6 (Kubala, 2018, s. 106-107).

Irinotecan

Jedná se o semisyntetický derivát alkaloidu camptotecinu. Je to cytostatikum, které inhibuje topoizomerázy (Abrahámová, 2004, s. 336). Je vylučován ledvinami, a to ve třech fázích s poločasy 12 minut, 2,5 hodiny a 14,2 hodiny. Synergicky účinkuje s cisplatinou a 5-FU (Fínek, 2008, s. 54). Ze studií vyplynulo, že irinotecan nedosáhl lepšího účinku než 5-fluorouracil samotný, ani jeho kombinace s 5-FU, proto FUFA nadále přetrvává základem terapie (Kubala, 2018, s. 107).

Kapecitabin

Toto cytostatikum je orální forma fluoropyrimidinu. Po požití dojde k resorpci v trávicím traktu (Fínek, 2008, s. 54). Výsledkem přeměny v játrech je 5-DFUR. Aby mohlo dojít ke konverzi na 5-FU, je zapotřebí uspokojivé aktivity tymidinfosforylázy. K čemuž nedochází ve zdravých buňkách, kde je aktivita nižší, ale v buňkách nádorových (Vysloužil, 2005, s. 109). Studie, které srovnávaly režim FUFA a samotný kapecitabin, nenalezly žádný rozdíl v účinnosti terapie první linie. Výhody kapecitabinu oproti FUFA spočívají jednak v jeho nižší toxicitě a také v tom, že je pro pacienty více komfortní. „Hand-foot“ syndrom a hyperbilirubinémie představují hlavní vedlejší nežádoucí účinek (Abrahámková, 2004, s. 340).

Ralitrexed

Jde o inhibitor thymidylátsyntetázy, u něhož nebylo prokázáno delší přežití či lepší účinnost než 5-FUFA. V dávce 3 mg/m² činila objektivní remise 15-20 % (Abrahámová, 2004, s. 341).

UFT

Jedná se o protinádorový lék, který se skládá z uracilu a tegafuru v poměru 4:1. Po perorálním podání se tegafur v těle promění na účinný metabolit 5-FU. Uracil působí jako inhibitor katabolismu 5-FU v buňkách nádoru reverzibilní inhibicí dihydropyrimidindehydrogenázy, čímž je zvyšována jeho účinnost a koncentrace. V kombinaci s kalciumfolinátem představuje první volbu u metastazujícího kolorektálního karcinomu (Fínek, 2008, s. 54).

2.3 Radiochemoterapie karcinomu rekta

U pokročilých nádorových stavů je hodně využívána kombinace chemoterapie s radioterapií (Šlampa, 2009, s. 279). Podstata toho, proč se používá kombinace radioterapie a chemoterapie, spočívá ve faktu, že se zvýší účinnost terapie, čímž se získá výhodnější lokální kontrola, a též se zvýší celkové přežití pacientů (Pospíšil, 2020, s. 41). Při terapii, jež je kombinovaná, lze podávat chemoterapii před ozářením nebo po ozáření. Pokud cytostatika podáme před i po ozáření, jedná se o tzv. sekvenční, nebo také sendvičový, způsob kombinované léčby. Konkomitantní radiochemoterapie se v dnešní době nejčastěji využívá. Se zářením jsou současně aplikována cytostatika (Šlampa, 2005, s. 17). Záměrem kombinované terapie je docílit zvýšení letálního účinku na tkáň nádoru, a je nezbytné, aby vedlejší účinky léčby byly snesitelné pro zdravé tkáně. Chemoterapií lze zesílit účinek záření, a pro zvýšení potenciace terapie významnou roli představuje vhodný výběr cytostatik (Šlampa, 2009, s. 279). Na zvýšení radiosenzitivity buněk působí při konkomitantní aplikaci se zářením právě cytostatika. Jejich aplikace se uskutečňuje v určitých časových intervalech po dané trvání radioterapie. Podání cytostatik probíhá buď bolusově, kontinuálně v infuzích či jsou aplikována týdně, případně jednou za tři týdny. Nejvíce často se v konkomitantní radiochemoterapii používá 5-fluorouracil, cisplatina a během posledních let nesmíme opomenout oxaliplatinu a kapecitabin (Soumarová, 2007, s. 30).

Jak radioterapie, tak chemoterapie může zasahovat do buněčného cyklu. Tím, že jsou kombinovány, se mohou jejich účinky ovlivňovat, čímž dochází k mnoha interakcím. K nimž například řadíme indukci enzymů, inhibici reparace radiačního poškození, navození apoptózy, repopulace nebo synchronizace buněk do radiosenzitivních fází buněčného cyklu (Šlampa, 2005, s. 18-19). Cíl radiochemoterapie spočívá v dosažení přinejmenším aditivního účinku, optimálně však subaditivního efektu. Kromě subaditivního a aditivního účinku mohou být výsledné účinky následující: potenciační, synergní nebo supraaditivní.

Zvýšená toxicita na zdravé tkáni představuje nevýhodu užití radiochemoterapie. Protože má aditivní efekt, může způsobit větší poškození, v porovnání s vedlejšími účinky při použití pouze jedné terapeutické metody. Pro její indikaci je zapotřebí vybrat individuální přístup a zvážit pacientův celkový stav. Nejčastější nádor, u něhož bývá indikována konkomitantní radiochemoterapie, je ca rekta. Avšak dále se využívá při léčbě nádorů oblasti pánve, plic nebo hlavy a krku (Šlampa, 2005, s. 23-30). V případě karcinomu rekta je podávána jak neoadjuvantně, tak adjuvantně (Šlampa, 2009, s. 45).

Neoadjuvantní radiochemoterapie

Řadou randomizovaných studií byl nalezen lepší terapeutický účinek v terapii ca rekta při použití neoadjuvantní radiochemoterapie, než samotné radioterapie. I když užití samotné radioterapie má mnoho výhod, ku příkladu neporušení cévního zásobení v oblasti pánve, snížené riziko postoperačního rozsevu tumorózních buněk či zmenšení nádorové masy aj., připojením chemoterapie byla prokázána větší efektivnost. Projevem je větší downstaging z 30 na 50 % a také se zvýšila míra kompletních patologických remisí (Šlampa, 2007, s. 156-157). Neoadjuvantní radiochemoterapií umožňuje též snížení velikosti nádoru až do formy, kdy je možné udělat jeho R0 resekci, třebaže nebyl před zahájením léčby operabilní. Pokud nedojde k uspokojivému snížení velikosti, poskytuje aspoň jeho lepší odstranění či ušetření funkce sfinkteru (Kala, 2014, s. 261). K cílům předoperační radiochemoterapie tedy řadíme snížení výskytu lokální recidivy, downsizing a downstaging (Hoch, 2013, s. 32).

Aplikace samostatné neoadjuvantní radioterapie se koná v krátkodobé podobě čili 5x5 Gy, s následnou operací uskutečněnou týden od ukončení ozařování, naproti tomu radiochemoterapie se aplikuje v podobě dlouhodobé. Ozařování se rozloží do 25 dnů v dávkách 1,8-2 Gy s přidáním chemoterapie (Kala, 2014, s. 261). Chirurgický zákrok je plánován až za 4-8 týdnů po ukončení, a to s přihlédnutím k akutní poradiační reakci. Též mohlo v této době dojít k regresi nádoru po ozáření (Tomášek, 2013, s. 188). Podobně jako u samotné radioterapie představuje určitou nevýhodu neznalost přesného stagingu, který se určuje až po operaci z resekátu. Nezbytností tedy je provedení předoperačního stagingu, jestliže je indikována neoadjuvantní radioterapie nebo radiochemoterapie (Hoch, 2013, s. 38).

Standardním postupem je terapie cytostatikem 5-fluorouracilem, která se podává nitrožilně (Kala, 2020, s. 363). Kontinuální podání 5-FU dosahuje lepších výsledků, než jeho bolusová aplikace (Tomášek, 2013, s. 188). Často užívaným cytostatikem je taktéž kapecitabin. Ve studiích nebyla prokázána lepší efektivita oxaliplatinu a irinotecanu, proto

v předoperační radiochemoterapii karcinomu rekta nejsou indikována (Richter, 2015, s. 282-283).

Neoadjuvantní radiochemoterapie je určena těm pacientům, kteří mají velikost nádoru T3-T4, a u nichž byly postiženy uzliny (Richter, 2013, s. 287). U těchto případů je totiž hrozba vysokého výskytu lokální recidivy. Pacienti, jimž jejich stav není schopen umožnit tuto metodu, jsou léčeni jen radioterapií samotnou (Novotný, 2007, s. 159).

Kontrolní vyšetření sloužící ke sledování efektivity terapie nádorového onemocnění, tzv. restaging, se dělá po 6 týdnech od skončení terapie. Jeho provedení spočívá za pomoci totožných zobrazovacích postupů, jež byly použity během prvotního stagingu. Výsledek terapie není vždy shodný. I přesto, že se nejčastěji nádor zmenší, může dojít i ke stavu, kdy neproběhl zjevný downstaging. Tento stav bývá označován jako takzvaný stable disease. Ve vzácných případech může nastat i progresse nádorového onemocnění. Účinek léčby může být, kromě zmenšení tumoru, až takový, že žádné klinické vyšetření ani zobrazovací postup neobjeví pozůstatky tumoru. Lze tedy dospět k jeho naprostému vymizení, avšak toto vymizení může být pouze údajné. Jaký je v tomto případě léčebný postup, není v současnosti jasné. Ovšem doporučuje se provedení plánované radikální chirurgické operace (Kala, 2014, s. 261).

Účinnost mezi aplikací předoperační a operační radiochemoterapie byla probádána mnoha studii. Na jejich základě došlo k potvrzení větší účinnosti aplikace radiochemoterapie neoadjuvantně. Německá studie CAO/ARO/AIO-94 zaregistrovala menší zachycení lokálních recidiv po pěti letech u nemocných, jimž byla aplikována radiochemoterapie před operací než u pacientů, kteří byli léčeni adjuvantní radiochemoterapií. Lepší výsledky měla předoperační radiochemoterapie i v případě nižší toxicity. Hodnocení celkového přežití nicméně proběhlo bez rozdílu. Všechny pacienty této studie čekala po operaci ještě chemoterapie. Výhody neoadjuvantní radiochemoterapie stvrzdila i americká studie NSABP R-03 (Vošmik, 2018, s. 97-98).

Ajduvantní radiochemoterapie

Bylo prokázáno, že pooperační radiochemoterapie s vyšší účinností snižuje riziko lokoregionálního selhání než pooperační chemoterapie samotná. U celkového přežití však nedošlo k žádnému ovlivnění. Když přidáme k radioterapii systémovou terapii, dojde ke zvýšení akutní toxicity, ovšem u pozdní toxicity ke zvýšení nedojde (Holubec, 2011, s. 284).

Adjuvantní radiochemoterapie je indikována u pacientů s II. a III. stádia nádorového onemocnění (Sauer, 2004, s. 1732). U těchto stádií použití adjuvantní radiochemoterapie snižuje riziko smrti. U II. stádia je snížení rizika přibližně o 3-5 % a u stádia III. je to o 15-20 %. Avšak u ne všech pacientů je možná indikace pooperační radiochemoterapie, protože by mohla zhoršit jejich celkový stav. Z toho důvodu je nezbytné s každým pacientem prokonzultovat prospěch, ale i rizika, jež s sebou tahle terapie nese (Tomášek, 2013, s. 188).

Cytostatikum, které se používá, je 5-fluorouacil s leukovorinem. Je možné užít i kapecitabin podobně jako u neoadjuvantní radiochemoterapie. Jeho využití je především u pacientů, již nemají dobrý stav periferních vén (Holubec, 2011, s. 284).

Paliativní radiochemoterapie

V paliativní terapii je možné indikovat konkomitantní radiochemoterapii jen u pacientů, již mají výborný celkový stav. Také je potřeba zvážit všechna rizika, která mají s použitím tohoto terapeutického postupu souvislost (Soumarová, 2007, s. 30). Použití této metody je na zvážení i u mladších pacientů, kteří mají lokálně pokročilý tumor, jenž je primárně inoperabilní, či při výskytu recidivy neschopné operace. To však lze pouze v případě, kdy pacienti předtím nebyli léčeni radioterapií. Jakmile jsou tyto podmínky splněny, snahou je dosažení operability tumoru (Šlampa, 2009, s. 47).

3 Nežádoucí účinky kombinované léčby

Kromě příznivého efektu má neoadjuvantní léčba i nežádoucí účinky a komplikace (Kala, 2020, s. 363). K předním nežádoucím účinkům, které zhoršují kvalitu života, patří poškození sfinkteru a neodkladné založení stomie. Kromě těchto jsou sem řazeny poškození UGT a střeva, či narušení sexuálních funkcí. Tyto nežádoucí účinky jsou zapříčiněny především radioterapií (Lovas, 2011, s. 99). U pacientů, kteří jsou léčeni pomocí radiochemoterapie, se poměrně často objevuje enteritida či proktitida. Typickým projevem je nucení na stolicí a průjem (Šlampa, 2009, s. 49). Nicméně tyto nežádoucí účinky do několika týdnů po skončení terapie odezní (Lovas, 2011, s. 99).

Nežádoucí účinky radioterapie

Vedlejší účinky radioterapie se vytváří na základě ionizujícího záření, jež vyvolává podráždění a poškození sliznice močového měchýře a střeva (Zavoral, 2016, s. 44). Zvýšený výskyt nežádoucích účinků nebyl zaznamenán pouze u radiochemoterapie, ale i v případě adjuvantní radioterapie (Šlampa, 2007, s. 161). Nežádoucí účinky lze rozdělit na akutní (časné) a chronické (pozdní).

K akutním komplikacím náleží postradiační cystitida a kolitida, pro které je charakteristická diarrhea s příměsí krve a hlenů a křeče vyvolávající nutkavý pocit na stolicí. Co se týče močového měchýře, tak pro něj je typické obtížné a časté imperativní močení. Vyjma urologických a gastrointestinálních nežádoucích účinků se objevují též akutní kožní reakce, jichž projevem je erytém a u některých pacientů suchá nebo vlhká deskvamace kůže.

Do pozdních komplikací řadíme chronickou postradiační kolitidu, jež vzniká mezi 18 měsíci až 6 lety po skončení radioterapie. K charakteristickým projevům chronické postradiační kolitidy patří bolestivost břicha objevující se po jídle, malabsorpce, průjem a intermitentní poruchy pasáže. V horším případě se může vytvořit stenóza střeva, perforace nebo píštěl. U mladších žen lze dospět k menopauze zapříčiněné ozářením vaječníku a u mužů až k azoospermii (Zavoral, 2016, s. 44).

Nežádoucí účinky chemoterapie

S aplikací cytostatik se pojí množství vedlejších nežádoucích účinků, do nichž hlavně patří nevolnost, vomitus a nechutenství. Obecně tyto nežádoucí účinky hrozí spíše ženám než mužům. Je doporučována brzká aplikace antiemetik, jelikož je zde hrozba dehydratace, která mnohdy vede k nefrotoxicitě. Nejvíce běžným a častým nežádoucím účinkem

je flebidita. Při dlouhodobém podávání cytostatik se do podklíčkové žíly zavádí centrální žilní port a to proto, aby se zabránilo možnému vzniku flebidity. Mukozitida, což je poškození sliznic gastrointestinálního traktu, představuje další relativně častou komplikaci a způsobuje mykotickou ezofagitidu či tvorbu aft v ústní dutině (Zavoral, 2016, s. 45).

Kromě trávicího ústrojí bývá působením cytostatik také poškozena kostní dřeň. Projevuje se to sníženou tvorbou leukocytů či chudokrevností (Vysloužil, 2005, s. 111). Režim, dávka a kombinace látek určují míru toxicity. Komplikací chemoterapie jsou taktéž projevy na kůži (Zavoral, 2016, s. 45).

Azoospermie u mužů a amenorea u žen patří mezi vedlejší účinky cytostatické léčby. Tyhle změny jsou ve většině případů dočasné, avšak jejich návrat je velmi pomalý. A není vyloučena ani celková sterilita. Protože jde o hepatotropní cytostatika, může být poškozena funkce jater (Vysloužil, 2005, s. 111).

4 Úloha radiologického asistenta

Úloha radiologického asistenta začíná u všech nádorových onemocnění už u diagnostiky. Pokud v případě karcinomu rekta nestačí kolonoskopie, radiologický asistent participuje na CT virtuální kolografii. Jestliže se potvrdí zhoubnost nádoru, je nevyhnutelné vyšetření CT břicha, hrudníku a malé pánve. Také dělá i MR vyšetření. Velmi podstatná je práce s přístrojem a postprocessing. Nutností je srozumitelné poučení pacienta o tom, jak bude vyšetření probíhat, a získání podepsaného informovaného souhlasu.

V rámci MR vyšetření je podstatné, aby radiologický asistent odhalil všechny kontraindikace, příkladem je kochleární implantát či kardiostimulátor. Poté pacienta uloží do správné polohy a zaměří zájmovou oblast. Pacientovi vloží do rukou balonek, který když zmáčkne, upozorní radiologického asistenta na možné komplikace. Důležitá jsou také sluchátka proti hluku. Asistent si musí i nachystat a aplikovat kontrastní látku. Jakmile vyšetření skončí, kontroluje zdravotní stav vyšetřovaného.

Práce radiologického asistenta u vyšetření pomocí CT spočívá v tom, že musí polohovat pacienta, zaměřit vyšetřovanou oblast a připravit tlakový injektor s kontrastní látkou. Dále musí zavést či zkontrolovat flexilní kanylu, připojí injektor a zkontroluje průtok kontrastní látky. Od prováděného vyšetření se odvíjí poloha a centrace oblasti zájmu, u CT kolografie leží pacient na břiše a na zádech. Při CT břicha, malé pánve a hrudníku pokládáme nemocného na záda. Součástí je taktéž zadávání osobní údajů, vytvoření topogramu, dělání rekonstrukce a v neposlední řadě je podobně jako u vyšetření pomocí MR důležitá i kontrola pacientova zdravotního stavu.

U radiochemoterapie hraje radiologický asistent roli jen v rámci radioterapie, jelikož v léčbě cytostatiky mají funkci zdravotní sestřičky. Radiologický asistent je povinen pacienta poučit o průběhu a eventuálních komplikacích ozařování a pokaždé učiní identifikaci pacienta. V první řadě při radioterapii uloží na CT simulátoru pacienta do určené polohy s použitím fixačních pomůcek, zakreslí původní ozařovací body sloužící pro plánovací CT. Následuje plánovací vyšetření, během něhož poloha pacienta a fixační pomůcky zůstávají nezměněny. Čímž vzniká podklad pro vytvoření ozařovacího plánu, jenž musí být při všech ozařováních dodržován. Než samotné ozáření začne, provede ještě radiologický asistent simulaci, kdy je pacient nastaven do totožné ozařovací polohy jako při plánovacím vyšetření. Do náležité polohy při ozáření je pacient ukládán za pomoci ozařovacích bodů a s využitím fixačních pomůcek, které jsou určeny v ozařovacím plánu. U ca rekta se nejčastěji využívá

fixační pomůcky takzvaného bellyboardu a pacientova poloha je vleže na břiše (poznámky z praxe).

Závěr

Téma bakalářské práce jsem si vybrala nádory rekta – komplexní terapie. Cíl spočíval ve shrnutí dohledaných informací, jež se týkaly problematiky karcinomu rekta od epidemiologie po terapii. Tento tumor se vyskytuje ve vysokém počtu nejenom ve světě, ale i v ČR, proto byly vyhledány a sumarizovány informace týkající se jak screeningu, tak rizikových faktorů, jež napomáhají vzniku onemocnění. Také jsem se věnovala diagnostice a stagingu, které jsou nezbytné proto, aby se vhodně stanovil postup léčby.

Následně jsem se zabývala užitím a významem radioterapie, chemoterapie a kombinací těchto modalit – radiochemoterapií. Radioterapie podporuje úspěšnou resekci karcinomu rekta, proto je nepostradatelnou součástí rektálního karcinomu. Je indikována především jako neoadjuvantní terapie, kdežto pro chemoterapii je typická indikace adjuvantní. Cíl chemoterapie spočívá hlavně ve zničení případně přítomných tumorózních zbytků, jež je nemožné žádným dostupným postupem detekovat. Na základě dohledaných poznatků se konkomitantní neoadjuvantní radiochemoterapie jevila jako více účinná než samostatné užití radioterapie či chemoterapie. Konkomitantní neoadjuvantní radiochemoterapie se využívá nejen proto, že účinně snižuje riziko lokální recidivy, ale zejména z toho důvodu, lze docílit downsizingu a downstagingu tumoru. Díky tomuto se snadněji tumor operuje nebo je možnost dosáhnout operability u nádoru, který původně nebyl operace schopný. Největší nevýhodou radiochemoterapie je její vyšší toxicita. Nicméně je to stále standardní metoda v léčbě lokálně pokročilého rektálního karcinomu.

Referenční seznam

- ABRAHÁMOVÁ, Jitka a Zdeněk MECHL, 2004. Možnosti medikamentózní léčby kolorektálního karcinomu. *Remedia*. 14(4), 332-345. ISSN 0862-8947.
- ANDRAŠINA, Tomáš, Vlastimil VÁLEK, Igor KISS a Aleš NEUMANN, 2011. Zobrazovací metody v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu včetně intervenčních metod. *Onkologie*. 5(5), 266-269. ISSN 1802-4475.
- BATKO, Stanislav, 2017. Anti-EGFR léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 11(2), 66-71. ISSN 1802-4475.
- BECKER, Horst D. Chirurgická onkologie. Praha: Grada, 2005. ISBN 8024707209.
- BEDNAŘÍK, Otakar, 2008. Diagnostika a léčba nádorů tlustého střeva a konečníku. *Interní medicína pro praxi*. 10(4), 172-178. ISSN 1212-7299.
- BOHATÁ, Šárka, 2017. Význam magnetické rezonance u nádorů rekta. *Onkologie*. 11(2), 61-65. ISSN 1802-4475.
- BÜCHLER, Tomáš, 2011. Terapie kolorektálního karcinomu: Stav v roce 2011. *Onkologie*. 5(4), 215-218. ISSN 1802-4475.
- DIVIŠ, Petr, Kristýna DIVIŠOVÁ, Jana KATOLICKÁ a Simona ROTNÁGLOVÁ, 2016. Kolorektální karcinom: Současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Medicína pro praxi*. 13(1), 34-38. ISSN 1803-5310.
- DOLEŽALOVÁ, Hana, Barbora ONDROVÁ a Ludmila HYNKOVÁ, 2007. Moderní radioterapie v léčbě kolorektálního karcinomu. In: VYZULA, Rostislav a Jan ŽALOUDEK. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: Vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf, s. 205-217. ISBN 978-80-7345-140-0.
- DVOŘÁK, Jan a Pavel VÍTEK, 2011. Adjuvantní chemoterapie kolorektálního karcinomu: Současné poznatky. *Remedia*. 21(6), 473-477. ISSN 0862-8947.
- DVOŘÁK, Josef, Tomáš BÜCHLER, David BUKA, Igor RICHTER, Radek ZAPLETAL a Jitka ABRAHÁMOVÁ, 2015. Brachyterapie karcinomů trávicí trubice. *Postgraduální medicína*. 17(2), 161-168. ISSN 1212-4184.
- FOLDYNA, M., E. VORŠILKOVÁ, T. BÜCHLER a J. ABRAHÁMOVÁ, 2008. Stručný přehled radioterapie karcinomu rekta. *Praktický lékař*. 88(12), 718-721. ISSN 0032-6739.

FÍNEK, Jindřich, 2008. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní medicína*. 10(2), 54-57. ISSN 1803-5256.

HALÁMKOVÁ, Jana, TOMÁŠEK, Jiří a KISS, Igor, 2013. Pokroky v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu. *Remedia*. 23, 390-394. ISSN 0862-8947.

HOCH, J., 2013. Maligní nádory konečníku. In: ANTOŠ, František et al. *Koloproktologie II*. díl. Praha: Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, s. 30-44. ISBN 978-80-87023-14-3.

HOLUBEC, Luboš, Tomáš SVOBODA a Jindřich FÍNEK, 2011. Konkomitantní chemoradioterapie nádorů rekta. *Onkologie*. 5(5), 284-285. ISSN 1803-5345.

HYNKOVÁ, Ludmila, DOLEŽELOVÁ, Hana a ŠLAMPA, Pavel. *Radioterapie – učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno* [online]. [cit. 2021-03-08]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/radioterapie-ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/f16>.

JABLONSKÁ, Markéta, 2000. *Kolorektální karcinom: Časná diagnóza a prevence*. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-7169-777-X.

JOHN, Stanislav, 2019. Co je nového u kolorektálního karcinomu? *Onkologie*. 13(2), 59-62. ISSN 1802-4475.

JOHN, Stanislav, 2020. Současný pohled na léčbu pokročilého/metastatického kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 14(3), 126-130. ISSN 1802-4475.

KALA, Zdeněk, Martin ZATLOKUAL, Vladimír ČAN, Beáta HEMMELOVÁ, Lenka OSTŘÍŽKOVÁ, Šárka BOHATÁ, Ondřej SLABÝ, Marek SVOBODA a Pavel ŠLAMPA, 2020. Nové trendy v neoadjuvantní léčbě lokálně pokročilého karcinomu z pohledu chirurga – komentář. *Klinická onkologie*. 33(5), 362-371. ISSN 1802-5307.

KALA, Zdeněk, Vladimír PROCHÁZKA, Tomáš GROLICH, Vladimír ČAN, Lenka OSTŘÍŽKOVÁ, Vlastimil VÁLEK a Pavel ŠLAMPA, 2017. Moderní trendy v chirurgii kolorektálního karcinomu aneb co by měl onkolog vědět o práci chirurga. *Onkologie*. 11(2), 54-60. ISSN 1802-4475.

KALA, Zdeněk, Jiří TOMÁŠEK, Pavel ŠLAMPA, Šárka BOHATÁ a Vlastimil VÁLEK, 2014. Komplexní léčba karcinomu rekta. *Postgraduální medicína*. 16(3), 256-264. ISSN 1212-4184.

KISS, Igor a Jiří TOMÁŠEK, 2009. Novinky v léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*. 11(3), 115-119. ISSN 1212-7299.

KLENER, Pavel, 2002. *Klinická onkologie*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-151-3.

KOCÁK, Ivo a Ilona KOCÁKOVÁ, 2008. Současný stav a perspektivy využití paliativní chemoterapie u karcinomu konečníku. In: HORÁK, Ladislav a Tomáš SKŘIČKA. *Paliativní léčba rakoviny konečníku*. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2008, s. 119-128. ISBN 978-80-86703-27-5.

KUBALA, Eugen, 2018. Adjuvantní léčba u kolorektálního karcinomu. In: PETRUŽELKA, Luboš et al. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon press, s. 103-116. ISBN 978-80-906589-7-4.

KUBECOVÁ, Martina, Milan BRYCHTA a Markéta ŠEJDOVÁ, 2009. Novinky v chemoterapii. *Postgraduální medicína*. 11(3), 273-278. ISSN 1212-4184.

LOVAS, P. a Z. LOVASOVÁ, 2011. Adjuvantní terapie u karcinomu rekta. *Klinická onkologie*. 24(2), 94-100. ISSN 1802-5307.

NĚMEČEK, Radim, VÍTEK, Pavel a Jan NOVOTNÝ. 2012. Karcinom tračnicku, rektosigmatu a rekta (C18-20). In: NOVOTNÝ, Jan a VÍTEK, Pavel et al. *Onkologie v klinické praxi: Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, s. 90-123. ISBN 978-80-204-2663-5.

NOVOTNÁ, Veronika, POHANKOVÁ, Denisa, SIRÁK, Igor a PETERA, Jiří, 2020. Nežádoucí účinky chemoterapie. *Onkologie*. 14(Suppl.C), 13-17. ISSN 1802-4475.

NOVOTNÝ, Jan, VÍTEK, Pavel a Věra KRUTÍLKOVÁ, 2016. Karcinom tračnicku, rektosigmatu a rekta (C18-20). In: NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi: Standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 2. vyd. Praha: Mladá fronta, s. 149-175. ISBN 978-80-204-3944-4.

POSPÍŠIL, Petr a Pavel ŠLAMPA, 2020. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu rekta. *Klinická onkologie*. 33(Suppl.1), 38-47. ISSN 1802-5307

RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK a Jiří BARTOŠ, 2018. Postavení bevacizumabu v léčbě kolorektálního karcinomu. *Onkologické revue*. (6), 56-60. ISSN 2464-7195.

RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK a Jiří BARTOŠ, 2013. Neoadjuvantní léčba karcinomu rekta. *Onkologie*. 7(6), 287-290. ISSN 1803-5345.

- RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK, Jiří BARTOŠ, Peter HROMÁDKA a Jiří ŠKACH, 2015. Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta. *Onkologie*. 9(6), 282-286. ISSN 1803-5345.
- RYSKA, Miroslav a Daniel LANGER, 2013. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 7(4), 179-182. ISSN 1803-5345.
- SAUER, Rolf et al, 2004. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 351(17), 1731-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa040694. ISSN 1533-4406.
- SEHNALOVÁ, Irena, ŘÍHOVÁ, Barbora, Němeček, Radim, KINTROVÁ, Kateřina, DEMLOVÁ, Regina, 2019. Farmakoeconomické hodnocení cetuximabu a panitumumabu v 1. linii léčby mCRC v reálné klinické praxi ČR. *Klinická onkologie*. 32(4), 288-293. ISSN 1802-5307.
- SCHNEIDEROVÁ, Michaela a Vladimír BENCKO, 2015. Kolorektální karcinom – současný pohled na rizikové a protektivní faktory, možnosti prevence. *Onkologie*. 9(4), 178-182. ISSN 1802-4475.
- SOUMAROVÁ, Renata, Matěj ŠKROVINA, Stanislav MACHALA, Lukáš ADAMČÍK a Jiří BARTOŠ, 2011. Intraoperační radioterapie v multimodální léčbě pokročilého karcinomu rekta. *Rozhledy v chirurgii*. 89(11), 685-688. ISSN 1805-4579.
- SOUMAROVÁ, Renata, 2007. Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. *Lékařské listy*. 56(9), 30-33. ISSN 0044-1996.
- SUCHÁNEK, Štěpán, Tomáš GREGA a Miroslav ZAVORAL, 2018. Screening kolorektálního karcinomu. *Vnitřní lékařství*. 64(6), 679-683. ISSN 0042-773.
- SUCHÁNEK, Štěpán, GREGA, Tomáš, Ondřej MÁJEK, Ladislav DUŠEK a Miroslav ZAVORAL, 2013. Screening kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 7(4), 176-178. ISSN 1803-5345.
- ŠACHLOVÁ, Milana a Ondřej MÁJEK, 2015. Screening kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 9(4), 162-166. ISSN 1802-4475.
- ŠLAMPA, Pavel, 2008. Paliativní radioterapie u karcinomu konečníku. In: HORÁK, Ladislav a Tomáš SKŘIČKA. Paliativní léčba rakoviny konečníku. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2008, s. 105-117. ISBN 978-80-86703-27-5.

ŠLAMPA, Pavel a Pavel LOVAS, 2009. Současný pohled na chemoradioterapii karcinomu rekta. In: *Kolorektální karcinom 2009*. Praha: Farmakon press, s. 44-49. ISSN 1801-1209.

ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA, 2007. *Radiační onkologie*. Praha: Galén. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠLAMPA, Pavel, Renata SOUMAROVÁ a Ilona KOCÁKOVÁ, 2005. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. Praha: Galén. ISBN 80-7262-276-5.

TOMÁŠEK, Jiří a Jana HALÁMKOVÁ, 2013. Systémová protinádorová léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 7(4), 188-189. ISSN 1802-4475.

VYSLOUŽIL, Kamil, 2005. *Komplexní léčba nádorů rekta*. Praha: Grada Publishing. ISBN 80-247-0628-8.

VYZULA, Rostislav a Jan ŽALOUDÍK et al., 2007. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf. ISBN 978-80-7345-140-0.

ZAVORAL, Miroslav, Tomáš GREGA a Štěpán SUCHÁNEK, 2016. Komplikace léčby kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 10(1), 41-47. ISSN 1802-4475.

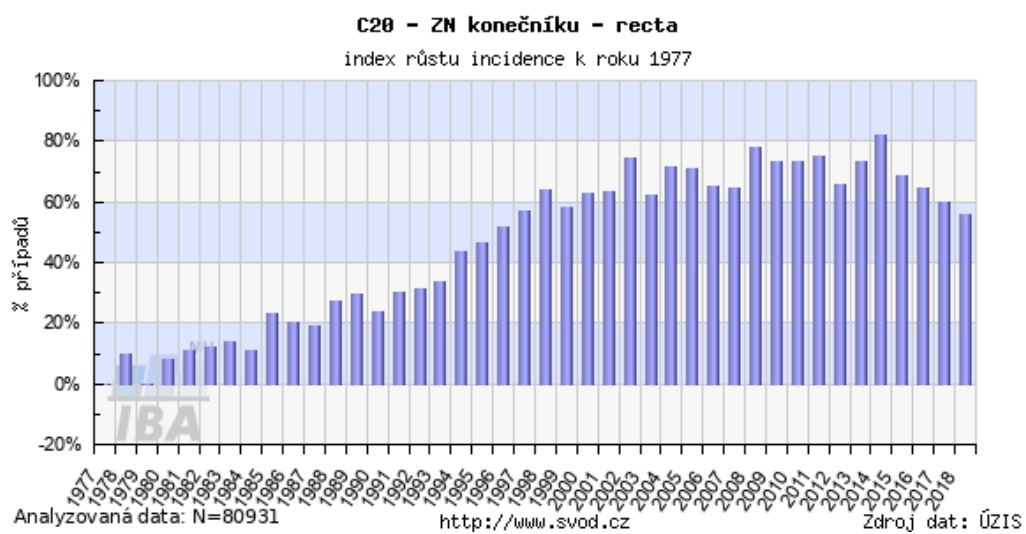
Seznam obrázků

Obrázek 1: Incidence karcinomu rekta v letech 1977–2018	51
Obrázek 2: Přehled výskytu karcinomu rekta v jednotlivých regionech ČR	53
Obrázek 3: Srovnání incidence ca rekta v České republice s ostatními zeměmi světa	55
Obrázek 4: Vývoj incidence a mortality rektálního karcinomu v čase.....	57
Obrázek 5: Výskyt KRK v závislosti na pacientově věku	59
Obrázek 6: Zastoupení klinických stádií karcinomu rekta v letech 1977-2018	61

Seznam příloh

Příloha I: Incidence karcinomu rekta v letech 1977–2018	51
Příloha II: Přehled výskytu karcinomu rekta v jednotlivých regionech ČR	53
Příloha III: Srovnání incidence ca rekta v České republice s ostatními zeměmi světa.....	55
Příloha IV: Vývoj incidence a mortality rektálního karcinomu v čase.....	57
Příloha V: Výskyt KRK v závislosti na pacientově věku	59
Příloha VI: Zastoupení klinických stádií karcinomu rekta v letech 1977–2018.....	61

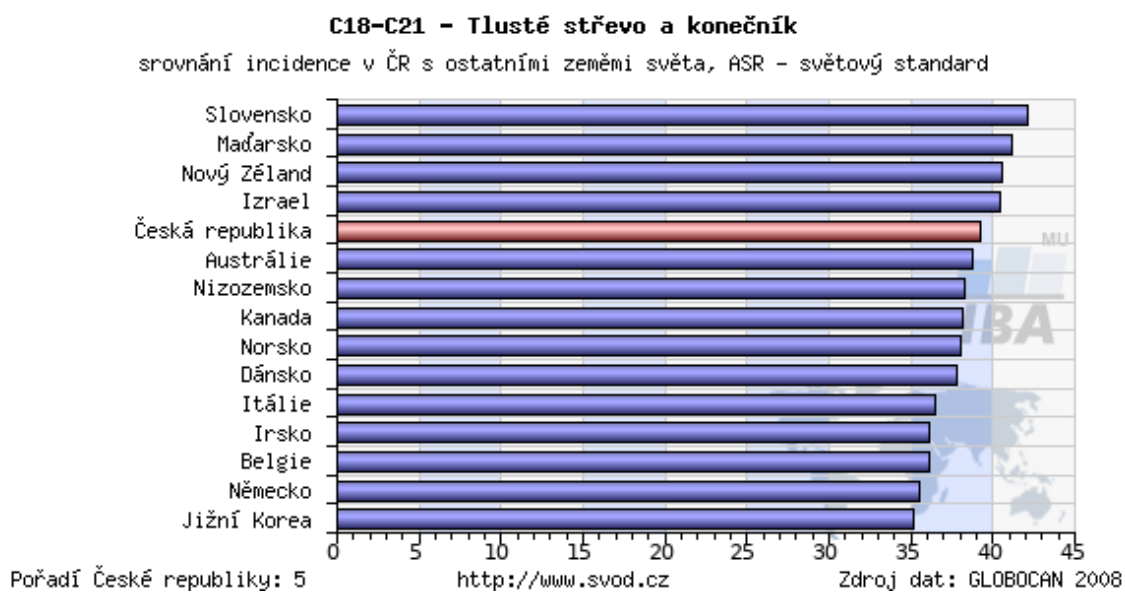
Příloha 1: Incidence karcinomu rekta v letech 1977–2018



Obrázek 1: Incidence karcinomu rekta v letech 1977–2018

Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=trendy#>

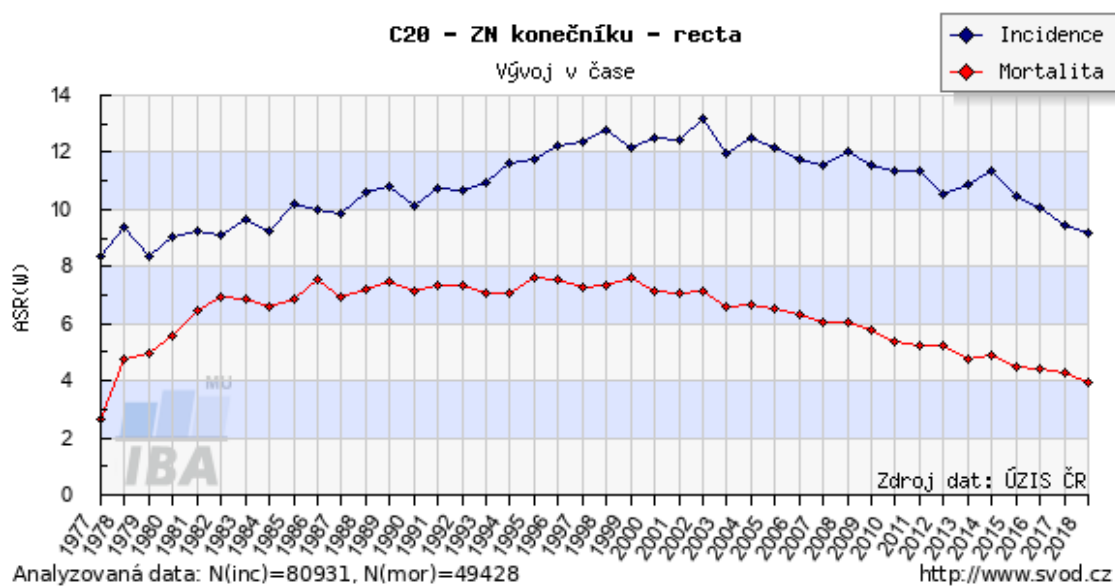
Příloha 3: Srovnání incidence ca rekta v České republice s ostatními zeměmi světa



Obrázek 3: Srovnání incidence ca rekta v České republice s ostatními zeměmi světa

Zdroj: <https://www.svod.cz/analysez.php#>

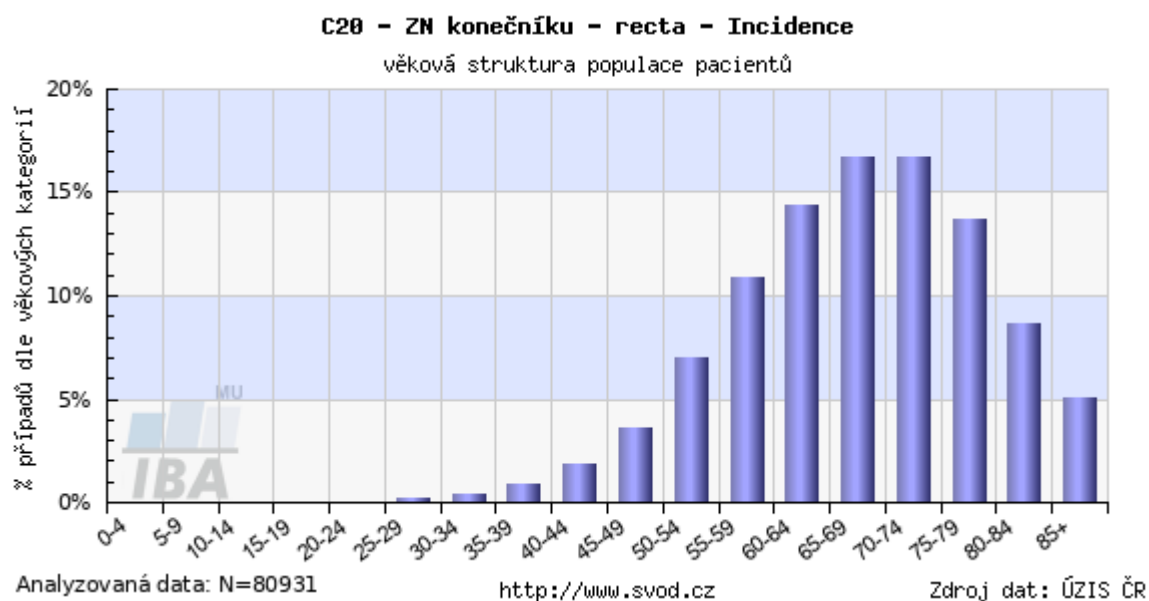
Příloha 4: Vývoj incidence a mortality rektálního karcinomu v čase



Obrázek 4: Vývoj incidence a mortality rektálního karcinomu v čase

Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

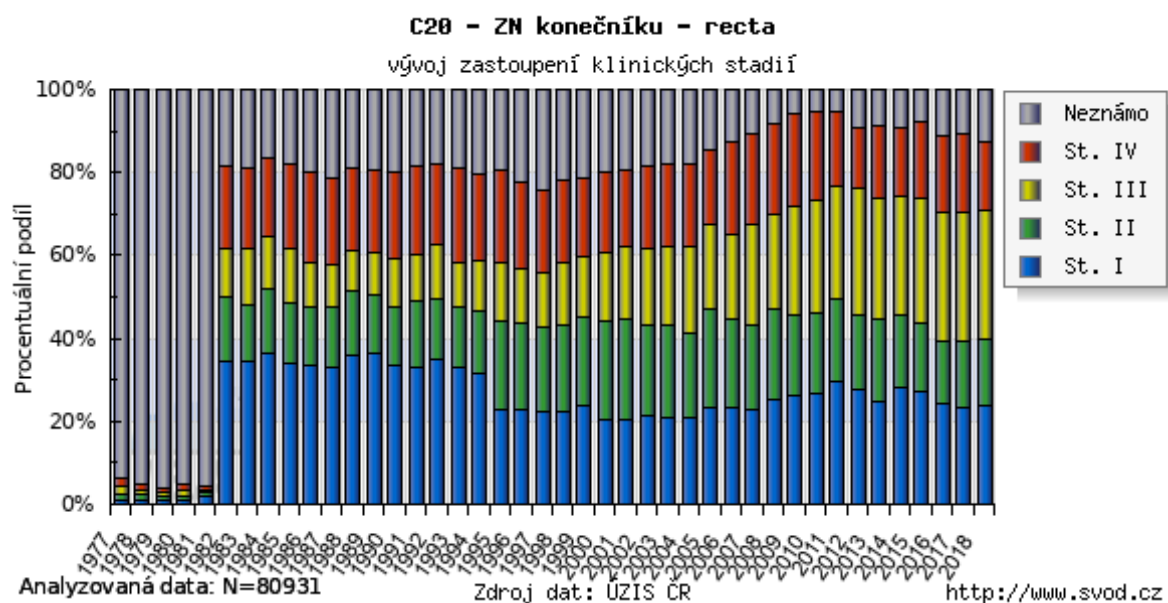
Příloha 5: Výskyt KRK v závislosti na pacientově věku



Obrázek 5: Výskyt KRK v závislosti na pacientově věku

Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=vek#>

Příloha 6: Zastoupení klinických stádií karcinomu rekta v letech 1977–2018



Obrázek 6: Zastoupení klinických stádií karcinomu rekta v letech 1977-2018

Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=stadia#>