

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Kateřina Polreichová

Poradiační reakce u karcinomů rekta (srovnání samostatné RT a CHRT)

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Olomouc 2010

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem předloženou bakalářskou práci vypracovala samostatně za pomoci vedoucího práce, s použitím citované literatury, ostatních informačních zdrojů a výsledků vlastního šetření, které jsou uvedeny v této práci.

V Olomouci dne

Kateřina Polreichová

Poděkování:

Ráda bych touto cestou poděkovala panu MUDr. Vlastislavu Šrámkovi za cenné rady a odborné vedení při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Název práce:

Poradiační reakce u karcinomů rekta (srovnání samostatné RT a CHRT).

Název práce v AJ:

The reaction after irradiation of rectal carcinomas (mere comparison of RT and CRT)

Datum zadání: 2009-06-22

Datum odevzdání: 2010-05-14

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Polreichová Kateřina

Vedoucí práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Oponent práce: MUDr. Vlastislav Šrámek

Abstrakt v ČJ:

Práce se zabývá karcinomem rekta, který je součástí kolorektálního karcinomu. Odlišnost spočívá pouze v terapii. Cílem práce je srovnání nežádoucích účinků u dvou souborů pacientů s prokázaným karcinomem rekta. První skupina je tvořena klienty léčenými samostatnou radioterapií a druhá zahrnuje pacienty po léčbě chemoradioterapií. U obou léčebných metod jsem se zaměřila na poškození kůže, změny na močovém ústrojí a sliznici střev, hematologickou toxicitu a nevolnost. Porovnáním těchto poradiačních reakcí jsem zjistila, že po chemoradioterapii dochází ke zvýšenému výskytu akutních i pozdních reakcí.

Abstrakt v AJ:

The thesis deals with rectal carcinoma, which is the part of colorectal carcinoma. There is only a difference in therapy. The goal of the thesis is to compare the adverse effects in two groups of patients with proven carcinoma of the rectum. The first group consists of clients treated only with radiotherapy and the second group involves the patients treated with combined chemoradiotherapy. Considering both treatment methods, I focused on damage to the skin, changes in the urinary tract and intestinal mucosa, haematologic toxicity and nausea. Comparing these post radiation reactions I found out there is an increased incidence of acute and late reactions following chemoradiotherapy.

Klíčová slova v ČJ:

chemoradioterapie, karcinom rekta, radioterapie, toxicita chemoradioterapie, toxicita radioterapie

Klíčová slova v AJ:

chemoradiotherapy, rectal cancer, radiotherapy, radiotherapy toxicity, toxicity of chemoradiotherapy

Rozsah: 48 s.

Obsah

Úvod	9
1 Současný stav	10
1.1 Incidence onemocnění	10
1.2 Rizikové faktory	10
1.3 Charakteristika karcinomu rekta	11
1.3.1 Klinický obraz	11
1.3.2 Diagnostika	11
1.3.2.1 Anamnéza	11
1.3.2.2 Fyzikální a laboratorní vyšetření	11
1.3.2.3 Přístrojová vyšetření	12
1.3.2.4 Histologický staging a grading	13
1.4 Léčba karcinomu rekta	14
1.4.1 Chirurgická léčba	14
1.4.2 Radioterapie	14
1.4.2.1 Neoadjuvantní radioterapie	15
1.4.2.2 Adjuvantní radioterapie	15
1.4.2.3 Intraoperační radioterapie (IORT)	15
1.4.2.4 Kombinace neoadjuvantní a adjuvantní radioterapie	15
1.4.3 Chemoterapie	15
1.4.3.1 Neoadjuvantní chemoterapie	16
1.4.3.2 Adjuvantní chemoterapie	16
1.4.3.3 Paliativní chemoterapie	16
1.4.4 Chemoradioterapie	16
1.4.4.1 Neoadjuvantní chemoradioterapie	16
1.4.4.2 Adjuvantní chemoradioterapie	17

1.4.4.3	Cytostatika	17
1.4.5	Brachyterapie.....	17
1.4.6	Biologická léčba	17
1.5	Nežádoucí účinky RT	19
1.5.1	Akutní nežádoucí účinky	19
1.5.1.1	Postradiační syndrom	19
1.5.1.2	Krvetvorba	19
1.5.1.3	Kůže.....	20
1.5.1.4	Střevní sliznice	20
1.5.1.5	Močový systém.....	21
1.5.1.6	Reprodukční orgány	21
1.5.2	Pozdní nežádoucí účinky radioterapie	21
1.5.2.1	Kůže a podkoží	21
1.5.2.2	Střevní sliznice	22
1.5.2.3	Močový systém.....	22
1.6	Nežádoucí účinky chemoterapie	22
1.6.1	Hematologická toxicita.....	22
1.6.2	Gastrointestinální toxicita.....	23
1.6.3	Poškození jater a pankreatu	23
1.6.4	Poškození kůže a kožní adnex	23
1.6.5	Kardiotoxicita	23
1.6.6	Pneumotoxicita	24
1.6.7	Nefrotoxicita a urotoxicita.....	24
1.6.8	Neurotoxicita	24
1.6.9	Gonadální toxicita	24
1.6.10	Teratogenní účinky.....	25
1.6.11	Mutagenní a kancerogenní účinky cytostatik.....	25

1.6.12	Méně časté projevy cytostatik	25
2	Cíl práce.....	27
3	Metodika.....	28
4	Výsledky.....	29
4.1	Soubor pacientů léčených RT	29
4.1.1	Určení souboru pacientů.....	29
4.1.2	Určení průměrného věku	29
4.1.3	Určení mediánu věku.....	30
4.1.4	Hodnocení klinického stadia	30
4.1.5	Hodnocení toxicity po léčbě RT.....	30
4.1.6	Plánované dokončení léčby	32
4.2	Soubor pacientů léčených CHRT	32
4.2.1	Určení souboru pacientů.....	32
4.2.2	Určení průměrného věku	33
4.2.3	Určení mediánu věku.....	33
4.2.4	Hodnocení klinického stadia	34
4.2.5	Hodnocení toxicity po léčbě CHRT	34
4.2.6	Plánované dokončení léčby	36
4.3	Porovnání výsledků u pacientů po léčbě samostatnou RT a CHRT	37
5	Diskuze	41
	Závěr.....	44
	Literatura a prameny	45
	Seznam použitých zkratk.....	47
	Seznam grafů a tabulek	48

Úvod

Karcinom rekta je součástí kolorektálního karcinomu, který v současné době představuje druhou nejčastější malignitu. Česká republika zaujímá v incidenci tohoto onemocnění první místo ve světové statistice. Na jeho vzniku se podílí celá řada faktorů, z nichž dominuje životní styl.

Přestože je realizována primární a sekundární prevence, přichází většina klientů až v pokročilých stádiích nemoci. Úspěšná léčba však probíhá pouze při včasné diagnostice.

Základem komplexní léčby karcinomu rekta je především chirurgický výkon, ale také chemoterapie a radioterapie zaujímají významné postavení. Cílem této multimodální léčby je větší pravděpodobnost přežití nemocných snížením rizika vzdálených metastáz a lokoregionálních recidiv.

V první části této práce se věnuji epidemiologii, příčinám vzniku onemocnění, diagnostickým a léčebným postupům. Následně jsou zde popsány změny jednotlivých orgánů vznikající po léčbě radioterapií a chemoterapií.

Druhou část práce tvoří výzkum provedený na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Hodnotí a zároveň srovnává poradiační reakce vyskytující se u pacientů s prokázaným karcinomem rekta léčených samostatnou radioterapií a chemoradioterapií během dvou po sobě následujících let. Zpracované výsledky jsou uvedeny v závěru této práce.

1 Současný stav

Karcinom rekta je po stránce epidemiologické, etiologické a histologické těžké oddělit od nádorů esovité kličky (sigmoidea) či tračníku (kolon), proto se v literatuře zařazuje do kategorie kolorektálního karcinomu. Odlišnost spočívá v léčbě, která umožňuje využití radioterapie u karcinomu rekta. V terapii zhoubných nádorů tračníku se neuplatňuje pro velkou radiosenzitivitu kliček tenkého střeva.¹⁵

Přes veškerou snahu o časnější diagnostiku a vývoj nových léčebných postupů nemají incidence ani mortalita sestupnou tendenci. Proto se neustále hledají novější postupy, které by nemocným lidem zajistily úplné vyléčení nebo lepší kvalitu jejich života.¹⁵

1.1 Incidence onemocnění

Ve vyspělých zemích patří kolorektální karcinom mezi nejčastější zhoubné nádory. Ročně ve světě onemocní až 780 tisíc lidí a z toho kolem 400 tisíc pacientů umírá v důsledku špatné prevence a pozdní diagnózy.¹⁷

Tento problém se týká také České republiky, která od 90. let minulého století zaujímá přední místo světových statistik. Incidence se v ČR v roce 2005 u karcinomu tračníku pohybovala kolem 44,39/100 tisíc obyvatel, u karcinomu rektosigmatu 10,8/100 tisíc a u karcinomu rekta 21,73/100 tisíc obyvatel a patřila na první místo. Úmrtnost dosahovala přibližně polovinu hodnot incidence. Muži jsou postiženi o něco častěji než ženy.⁹ I přes časnější diagnostiku je stále více než 50% nádorů konečníku objeveno ve 2. a 3. klinickém stadiu jako lokálně pokročilé onemocnění.¹⁵

1.2 Rizikové faktory

Na vzniku kolorektálního karcinomu se podílí životní styl, především složení potravy- nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. Vyšší riziko vzniku karcinomu konečníku mají konzumenti piva. K tomuto onemocnění přispívá také obezita a vysoký přísun kalorií.⁹

Z patogenetického hlediska můžeme nádory kolorekta rozdělit na sporadické (60%), vznikající po 50. roce kombinací vnějšího prostředí, nevhodného stravování a kumulací somatických mutací v buňce, familiární (30%) a dědičné (10%), objevující se na základě střevních polypů.¹⁸

1.3 Charakteristika karcinomu rekta

Na základě histologické stavby rozlišujeme adenokarcinom (90%), mucinózní karcinom (8%), karcinom z prstenčitých buněk (2%), skvamózní, adenoskvamózní, nediferencovaný a neklasifikovatelný karcinom.¹⁵

Karcinom rekta nejčastěji metastazuje do plic, jater, peritonea, vaječníku, mozku a skeletu.⁶

1.3.1 Klinický obraz

Příznaky závisí na velikosti nádoru, lokalizaci v průběhu tlustého střeva a celkové odezvě organismu. Zúžený průsvit střeva se často projeví zvýšenou plynatostí, tenesmy s odchodem stolice s příměsí krve či hlenu, kolikovitou bolestí a celkovou změnou defekačního rytmu. Prorůstání nádoru se projeví mikroskopickým a makroskopickým krvácením s následnou hypochromní anémií.⁹ Pokročilá onemocnění mohou být provázeny rektovaginálními či rektovezikálními píštělemi, peritonitidami při perforaci střeva nebo ileem.¹⁵

1.3.2 Diagnostika

1.3.2.1 Anamnéza

V rodinné anamnéze pátráme po onemocnění s familiární polypózou, výskytu nádoru u příbuzných v této oblasti.¹¹ U nich je třikrát až čtyřikrát větší pravděpodobnost onemocnění.¹²

1.3.2.2 Fyzikální a laboratorní vyšetření

Vyšetření per rektum

Základním klinickým vyšetřením nemocného je vyšetření per rektum, které ukáže nádor, více či méně palpovatelný, endofytický či ulcerózní s krvácením nebo s nálezem hlenu, určí přesnou vzdálenost nádoru od análního ústí, jeho rozsah, tvar a pohyblivost.

Laboratorní vyšetření

Kromě základního laboratorního vyšetření krve a moči se provádí průkaz nádorových markerů- CEA a CA 19-9. Pro nízkou senzitivitu nejsou vhodné

ke screeningu karcinomu rekta, ale jsou významné pro kontrolu choroby a sledování efektu terapie.^{1, 6, 18}

1.3.2.3 Přístrojová vyšetření

Rektoskopie a koloskopie

Rektoskopie se provádí per rektum a určuje vzdálenost nádoru, rozsah postižení sliznice, nalezne tumory horního a středního rekta do vzdálenosti 14 cm a umožňuje provést biopsii. Tato metoda musí být vždy doplněna vyšetřením celého tračníku–koloskopii.¹²

Koloskopie je vyšetření první volby pro absenci radiace a možnost biopsie s okamžitým odstraněním polypů pomocí endoskopické polypektomie. Koloskopie je výhodná při diagnostice plošných infiltrujících tumorů, které nejsou irigograficky detekovatelné.¹²

Při nemožnosti provedení koloskopie z důvodu stenózy nebo obtížnosti anatomických poměrů musíme tračník vyšetřit dvojkontrastní irigoskopií s podáním baryové suspenze a vzduchu, která umožňuje pozorování slizničního reliéfu i diagnostiku menších ložiskových lézí.¹²

V současnosti se využívá virtuální koloskopie, která digitálním zpracováním obrazu spirálního CT (výpočetní tomografie) a MR (magnetická rezonance) dosáhne grafického zobrazení lumen tračníku. Výhodou je detekce divertiklů, CT zobrazení i ostatních břišních a pánevních struktur s posouzením spádových lymfatických uzlin, detekce časných stadií karcinomu a adenomatózních polypů.¹²

Ultrasonografie

Ultrasonografie má význam v předoperační detekci jaterních metastáz a při posuzování zvětšených retroperitoneálních uzlin a ovariálních metastáz.¹²

Endoskopická ultrasonografie se používá pro stanovení hloubky penetrace karcinomu do stěny tlustého střeva a okolních struktur, ke stanovení lokálního TNM stagingu a tedy plánování operační taktiky.¹²

Transrektální ultrasonografie (TRUS) umožňuje hodnocení tumorů v oblasti anu, rekta a rektosigmoidea. Ve srovnání s CT, MR nebo PET (pozitronová emisní tomografie) patří k nejpresnějším technikám pro posouzení stupně invaze nádoru do stěny a ke zjištění poměrně přesného počtu patologických uzlin. Nevýhoda spočívá

ve vyšetření pouze malého úseku aborální části střeva a v obtížné diferenciální diagnostice po léčbě.¹⁸

CT a MR

CT a MR jsou významné v detekci metastatických ložisek v játrech a retroperitoneálních uzlinách. Jsou vhodné i při plánování operačního výkonu a pooperačním sledování šíření metastáz do křížové kosti.¹²

Pozitronová emisní tomografie (PET)

Využívá 2-deoxy-2(¹⁸F)-fluor-2-D-glukózu k funkčnímu zobrazení tkání organismu. Radiofarmakum se vychytává ve větší koncentraci v nádorových buňkách než ve zdravých, metabolicky neaktivních. Výhodou je schopnost detekovat lokální recidivy i vzdálené metastázy.¹⁸

1.3.2.4 Histologický staging a grading

Histologický staging je odstupňování pokročilosti nádoru. Určuje stadium tumoru, rozsah infiltrace střevní stěny a přítomnost metastáz v regionálních i vzdálených uzlinách. Dříve používaná Dukesova klasifikace k tomuto určení je nahrazena mezinárodně uznávaným systémem TNM.^{12,15}

TNM		Dukes
Stadium 0	Tis N0 M0	
Stadium I	T1,2 N0 M0	A
Stadium II	T3,4 N0 M0	B
Stadium III	Tx-4 N1,2 M0	C
Stadium IV	Tx-4 Nx-2 M1	D

Tab. 1 Klinická stadia a rozdělení podle TNM a Dukese

Histologický grading udává stupeň diferenciace a možnost posouzení agresivity nádoru.¹

Gx	diferenciaci nelze hodnotit	low-grade
G1	dobře diferencovaný	
G2	středně diferencovaný	
G3	špatně diferencovaný	high-grade
G4	nediferencovaný	

Tab. 2 Histologický grading

1.4 Léčba karcinomu rekta

V terapii se využívá všech léčebných modalit, ale pouze chirurgický zákrok má kurativní charakter.¹⁵

V časných stadiích nádorů se provádí operativní výkon. Předoperační chemoradioterapie s následnou adjuvantní chemoterapií snižuje nejen počet lokálních recidiv, nádorovou mortalitu a celkové přežívání nemocných ve srovnání s nemocnými po chirurgickém výkonu a pooperační chemoradioterapii a adjuvantní chemoterapií.¹³

1.4.1 Chirurgická léčba

Chirurgická metoda zaujímá dominantní postavení se snahou odstranit nádor i s příslušnými spádovými uzlinami se zachováním svěračů, a tím i kontinence. Nejradikálnější operací je abdominoperineální amputace podle Milese u nádorů distální třetiny rekta, u nichž snížení dolní hranice resekce ve vzdálenosti 2 cm pod nádorem neumožní anastomózu s análním kanálem.¹⁵

Nádory uložené ve vzdálenosti 5-6 cm a výše můžeme operovat použitím resekce (nízká přední resekce) se zachováním sfinkteru s totální mezorektální excizí.¹²

U pokročilých nádorů, neodstranitelných pro prorůstání do okolí, sešlost pacienta či generalizaci onemocnění, se využívá paliativní chirurgie. Do této oblasti výkonů řadíme paliativní resekce, kolostomie, místní excize, elektrokoagulace nádoru při současném založení kolostomie, kryalizace (zmrazení) a fotokoagulace nádoru pomocí laseru.²⁰

1.4.2 Radioterapie

Radioterapie doplňuje operační výkony a uplatňuje se také v paliativní léčbě u inoperabilních nádorů a lokálních recidiv. V malém počtu případů se v léčbě karcinomů rekta setkáváme s brachyterapií (adjuvantně, paliativně a kurativně) a vzácně s intraoperační radioterapií.¹⁸

Adenokarcinomy rekta patří mezi středně radiosenzitivní nádory, které závisí na dávce záření.¹⁸

Zevní radioterapie je indikována pro nádory rekta a rektosigmatu ve vzdálenosti 20-25 cm od anu.^{15, 18}

1.4.2.1 Neoadjuvantní radioterapie

Předoperační (neoadjuvantní) RT je vhodná pro nádory s vysokým rizikem lokoregionálních recidiv. Redukuje množství extrapelvických metastáz a pánevních recidiv, zmenšuje rozsah nádoru (downstaging) a usnadňuje tak operabilitu.¹⁵

Indikuje se u lokálně rozsáhlých nádorů T3, T4 (Dukes B, C), v případě průkazu patologických lymfatických uzlin, u nízko sedících nádorů a u hraničně resekabilních a neresekabilních tumorů. Na oblast malé pánve se standartní frakcionací (5x 1,8- 2 Gy za týden) aplikuje 44- 45 Gy, poté se může ještě cíleně ozářit (boost) objem tumoru dávkou 5-6 Gy.^{15, 18}

Akcelerované režimy RT („zkrácené“) se aplikují u pacientů s operabilními nádory s výhodou redukce možnosti intraoperační diseminace. Na oblast malé pánve se aplikuje 5x 5 Gy a operaci je nutné provést do 72 hodin od ukončení ozařování, než se projeví akutní toxicita.^{15, 18}

1.4.2.2 Adjuvantní radioterapie

Pooperační (adjuvantní) RT s frakcionací (5x 1,8-2 Gy za týden, celkem 46-50Gy) se využívá u nádorů rozsahu pT3 a pT4, při průkazu postižení lymfatických uzlin. Nevýhoda je ve vyšší akutní i pozdní toxicitě.¹⁸

1.4.2.3 Intraoperační radioterapie (IORT)

Intraoperační radioterapie se využívá jen vzácně, v České republice se neprovádí. Během chirurgického výkonu se jednorázově aplikuje dávka 8-15 Gy, která je pooperačně doplněna adjuvantní zevní radioterapií. Indikuje u lokalizovaných tumorů s vysokým rizikem lokální recidivy. Výhoda spočívá v možnosti aplikace vysoké dávky do lůžka tumoru bez zvýšení rizika poškození okolních zdravých tkání.¹⁸

1.4.2.4 Kombinace neoadjuvantní a adjuvantní radioterapie

Kombinace předoperační a pooperační radioterapie, sandwich technika, byla zavedena za účelem spojit efekt rychlého předoperačního ozáření s předpokládaným účinkem pooperační radioterapie. Uplatňuje se u karcinomu rekta šířícího se do perirektálních tkání lymfatických uzlin.¹⁸

1.4.3 Chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie se především uplatňuje u stadia III a částečně stadia II. Další využití nachází CHT u metastatického karcinomu, recidivujících nádorů

a v kombinaci se zářením jako neoadjuvantní nebo definitivní terapie neoperabilních nádorů.¹⁷

1.4.3.1 Neoadjuvantní chemoterapie

Neoadjuvantní CHT je významná u nádorů s hraniční operabilitou s cílem zlepšení či umožnění operability primárního nádoru, kde se většinou kombinuje s radioterapií.¹⁷

1.4.3.2 Adjuvantní chemoterapie

Doporučuje se u primárních nádorů ve stadiu T4 a při postižení regionálních lymfatických uzlin, u nemocných ve II. a III. klinickém stadiu. Základem chemoterapie je 5- flurouracil kombinovaný s leukovorinem. Pro snížení možných recidiv je adjuvantní CHT doplněna o adjuvantní RT. Tato kombinace přináší zlepšení celkového přežití.^{17, 18}

1.4.3.3 Paliativní chemoterapie

Paliativní chemoterapie nachází významné postavení při léčbě pokročilých, recidivujících nebo metastatických nádorů s nepředpokládaným kurativním efektem. Cílem je dosažení co nejlepšího terapeutického výsledku při minimální toxicitě nemocného. Díky novým cytostatikům lze očekávat i zlepšení kvality života, prodloužení progresu onemocnění a celkovou dobu přežití.^{7, 17}

1.4.4 Chemoradioterapie

Kombinace RT a CHT, léčba lokoregionální a systémová, přináší spoustu výhod. Cytostatika mohou působit systémově i zesilovat účinek záření, působí radiosenzibilizačně. Nevýhodou této metody je vyšší výskyt nežádoucích účinků. Indikuje se jako neoadjuvantní léčba u primárně inoperabilních nádorů, jako adjuvantní léčba nebo jako definitivní terapie neoperabilních nádorů.^{16, 17}

1.4.4.1 Neoadjuvantní chemoradioterapie

Neoadjuvantní konkomitantní CHRT vede k dosažení downstagingu nádorů a prodlužuje také délku doby přežití. Nevýhodou je však vyšší toxicita, proto musí být indikace pečlivě zvažována. Základem je 5- flurouracil aplikovaný bolusově nebo kontinuálně v 1. a 5. týdnu radioterapie (500-1000 mg/m² i.v. kontinuálně, den 1.-5.). CHRT se indikuje ve stadiu II s konkomitantním podáním kapecitabinu (Xeloda, Roche) a neoadjuvantní radioterapií u karcinomu konečníku a u stadia III.¹⁵

1.4.4.2 Adjuvantní chemoradioterapie

Indikací jsou pacienti v II. a III. klinickém stadiu s patologickým stagingem pT3 a pT4 a pozitivními lymfatickými uzlinami.¹⁶ Cílem CHRT je snížení rizika lokoregionálních recidiv a počtu vzdálených metastáz.⁶

1.4.4.3 Cytostatika

5- fluorouracil působí synchronizačně s ionizujícím zářením ve fázi S, aktivuje apoptózu a inhibuje reparační pochody po ozáření.¹⁶ Pro krátký biologický poločas, 10-25 minut, se používá v kontinuálním podání, po kterém dochází ke zvýšení incidence průjmů a stomatitid. Perorálně se podávají analoga 5- fluorouracilu (tegafur, ftorafur) k radiopotenciaci léčby pokročilých stavů a recidiv.^{6, 16, 17}

Kapцитabin (Xeloda- Roche) se podává perorálně a v játrech se enzymaticky přemění na 5- fluorouracil. Postupným uvolňováním zajišťuje protrahovaný cytostatický a radiosenzibilizující účinek.^{6, 16, 17}

Cisplatina brzdí opravy poruch nukleových kyselin, které vznikají po ozáření. V konkomitantní CHRT se využívá i v kombinaci s jinými cytostatiky (5- fluorouracil, kapцитabin, raltitrexed) a se současným ozářením. Radiosenzitivní částí buněčného cyklu je přechod fází G₂/M, G₁/S a G₂ fáze. 5-fluorouracil působí především ve fázi S a cisplatina v G₁ a S/G₂ fázi.^{16,17}

Inhibitory topoizomerázy-I jsou deriváty kamptotecinu (topotecan- Hycamtin, irinotecan- Campto) a etoposid, které působí ve fázi S, blokují reparaci změn nukleových kyselin po ozáření a indukují apoptózu.¹⁶

1.4.5 Brachyterapie

Brachyterapie se v České republice provádí pouze výjimečně. Využívá intersticiální aplikace s kurativním záměrem a intraluminální aplikace v paliativní léčbě. Brachyterapie s aplikací 2x30 Gy o LDR (nízkém dávkovém příkonu) se doplňuje o zevní ozařování (25x1,8 Gy) a následuje za 6 týdnů po RT. Doporučuje se pro dobře a středně diferencované nádory. Může být kombinována s lokální excizí i zevní radioterapií a uplatňuje se také v paliativní léčbě u krvácejících tumorů.¹⁸

1.4.6 Biologická léčba

Při biologické léčbě dochází k cílenému působení na určitý buněčný mechanismus v poškozených nádorových buňkách bez ničení zdravých buněk

v ostatních částech organismu. Vedlejší účinky léčby jsou tak minimální. Dochází k blokaci buněčných pochodů, spouštějících dělení a růst nádorových buněk, nebo k zamezení růstu cév, které vyživují nádor.⁸

Inhibice infiltrativního růstu a inhibice angiogeneze

Pro lokální rozšiřování nádoru a pro metastazování je důležité narušení mezibuněčné matrix a novotvorba cév. Nádorové buňky vylučují enzymy látek podílejících se na rozrušení mezibuněčné matrix a bazální membrány.¹⁷

Dalším faktorem je blokáda angiogeneze. Procesu novotvorby cév se účastní vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který po vazbě s receptory na endotelových buňkách (VEGFR-1, VEGFR-2) aktivuje receptorové tyrosinkinázy. Výsledkem je proliferace a migrace endotelových buněk a inhibice jejich apoptózy.⁷

V poslední době nachází významné postavení při léčbě karcinomu rekta monoklonální protilátka bevacizumab (Avastin).¹⁷ Blokuje vazbu na receptory VEGF. Neutralizace jeho biologické aktivity snižuje vaskularizaci nádoru a tím inhibuje růst nádoru a snižuje riziko metastazování. U bevacizumabu bylo prokázáno prodloužení přežití pacientů.⁷

Inhibice receptorů s tyrosinkinázovou aktivitou

Receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR) posiluje růst nádoru a jeho zvýšená hladina byla prokázána u 25-80% pacientů s metastazujícím karcinomem kolorekta. V dnešní době je předmětem klinického zkoušení především monoklonální protilátka proti EGFR, cetuximab (Erbix), s účinkem v monoterapii, v kombinaci s irinotekanem nebo infúzními režimy s aplikací 5-fluorouracilu. Terapie cetuximabem se indikuje u pacientů s generalizovaným kolorektálním karcinomem. Nejčastějším nežádoucím účinkem je akneformní vyrážka mírného nebo středně těžkého stupně.⁷

Inhibice farnesyltransferázy (ras)

Ras- proteiny přenáší mitogenní signál a jsou syntetizovány jako rozpustné a biologicky inaktivní proteiny. Připojením farnesylové skupiny pomocí enzymu farnesyltransferázy vzniká reakce, která je kritická pro lokalizaci proteinu v blízkosti vnitřní části buněčné membrány. Inhibice procesu je zajímavá pro cílenou terapii nádorů s výraznou expresí ras-proteinů.¹⁷

Inhibitory cyklin-dependentních kináz

Cyklin- dependentní kinázy (CDK) jsou enzymy aktivní za přítomnosti příslušného cyklinu. Fáze buněčného cyklu se regulují syntézou a degradací komplexů cyklinů a CDK, které aktivují a deaktivují různé supresorové proteiny, transkripční faktory a proteiny pro replikaci DNA a buněčné dělení. V současnosti se zkouší tři látky- flavopyridol, 7- hydrostaurosporin a roskovitin.¹⁷

1.5 Nežádoucí účinky RT

Ionizující záření používané k léčbě nádorových onemocnění působí také na zdravou tkáň, v níž vzniká riziko trvalého poškození nebo akutní komplikace. Rozsah a velikost poškození závisí na velikosti ozařovaného objemu, dávce, frakcionaci a druhu záření. Dále ji ovlivňuje vnímavost organismu k záření, věk, celkový stav jedince a kombinace s chemoterapií. Podle projevu vedlejších účinků můžeme rozdělit toxicitu na akutní (časnou), vznikající během léčby nebo do tří měsíců po terapii, a chronickou (pozdní), projevující se v období 3-18 měsíců, i několik let po léčbě. Akutní změny jsou reverzibilní, pozdní ireverzibilní.^{10, 15, 19}

1.5.1 Akutní nežádoucí účinky

Akutní reakce na ozáření nastávají dny až týdny po zahájení léčby. Týkají se především kůže a sliznice jednotlivých orgánů. Vzhledem k rychlému buněčnému cyklu reagují tyto tkáně na ozáření rychle, ale také se poměrně rychle hojí.^{5, 15, 18}

Časné radiační reakce mohou být závažné, ale většinou se spontánně upraví do dvou týdnů po ukončení ozařovacího cyklu. Jen velmi těžké akutní reakce mohou přetrvávat i několik týdnů a přejít i přímo v pozdní reakce.^{5, 10, 15, 19}

1.5.1.1 Postradiační syndrom

Postradiační syndrom, který závisí na velikosti a lokalizaci ozařovaného objemu, se projevuje únavou, letargií a snížením chuti k jídlu. Léčí se úpravou denního režimu s dostatkem odpočinku a pobytem na čerstvém vzduchu a lehkou pestrá strava s dostatkem vitaminů.^{10, 15, 19}

1.5.1.2 Krvetvorba

Poškození krvetvorby závisí na velikosti ozářeného objemu a na použité dávce záření. Největší riziko vzniká při velkoobjemovém ozařování, při ozařování pánve

a při současné nebo předchozí chemoterapii. V krevním obraze dochází k výraznému zvýšení hematologických komplikací, leukopenii a trombocytopenii, kdy je nutné přerušení léčby. Anémie se vyvíjí později.^{10, 15, 19}

1.5.1.3 Kůže

Poškození kůže závisí na dávce, frakcionačním režimu, ozařovací technice a použitém zdroji záření. Při využití megavoltážní radioterapie s efektem šetření kůže nejsou kožní reakce tak závažné a limitujícími se stávají další rizikové orgány. Reakci můžeme očekávat při ozařování nádorů kůže nebo při zasahování až k povrchu kůže. Při použití cytostatik dochází také ke zvýšení četnosti a závažnosti dermatitidy. Nejčastějším klinickým projevem je erytém, suchá deskvamace, svědění, vlhká deskvamace až ulkus.^{10, 15, 19}

Reakce kůže na ozáření se označuje jako akutní radiodermatitida a vyskytuje se v několika stupních:

I. stupeň: radiodermatitida erythematos- erytém, který se objevuje po 24 hodinách až několika dnech. Projeví se nejprve zčervenáním kůže v místě vstupního pole se svěděním až pálením a většinou odezní po 3-4 dnech. Další reakce se projeví mezi 7. až 10. dnem. Pozdní erytém vzniká mezi 6. až 10. měsícem s tmavší kůží, která může být lehce edematózní, a může přejít do pigmentace nebo do stadia suché deskvamace se suchou, drobně se olupující se kůží.

II. stupeň: radiodermatitis bullosa- vlhká deskvamace- je reakce úbytku buněk bazální vrstvy. Objevují se puchýře, kůže se olupuje a vznikají mokravé plochy. Ozařovaná oblast je edematózní doprovázená bolestí.

III. stupeň: radiodermatitis necrotica- včasný vřed- vzniká po jednorázovém podání velké dávky za 1- 2 dny jako fialové zrudnutí a zduření s bolestivostí. Může přejít i do vředu chronického.^{10, 15, 19}

1.5.1.4 Střevní sliznice

Tenké střevo je postiženo při ozařování břicha a pánve. Sliznice tenkého střeva je nejcitlivější součástí gastrointestinálního ústrojí. Již po aplikaci nízkých dávek dochází k překrvení a edému sliznice, snadno se vytvářejí vředy. Tím je porušena resorpce, zrychlena peristaltika, změněno mikrobiální složení ve střevním objemu. Příznaky poškození závisí na velikosti dávky, frakcionaci a objemu. Pacienti trpí

nechutenstvím, nevolností a průjmem, enteritidou s bolestmi břicha či krvácením do trávicího ústrojí.^{10, 15, 19}

Přestože je sliznice tračníku a konečníku odolnější k záření, popisují se podobné změny jako na tenkém střevě. Vzniká proktokolitida provázená průjmy, tenesmy nebo krvácením. Poškozením všech vrstev orgánu vzniká vřed s rizikem krvácení nebo perforace. Některé se objevují hned, jiné po dlouhé latenci (5-6 let). Velkým rizikem je vznik chronických vředů, stenóz a píštělí.^{5, 10, 15, 19}

1.5.1.5 Močový systém

Při ozařování malé pánve pro nádory konečníku, prostaty, děložního hrdla nebo močového měchýře dochází k poškození urogenitálního systému. Velmi citlivé jsou ledviny a nefritida vzniká za 6 měsíců až 1 rok. Projevuje se anémií, hypertenzí, albuminurií, bolestmi v bederní oblasti, otoky kotníků a únavou. Této reakci se lze vyvarovat především stíněním ledvin.^{10, 15, 19}

Močový měchýř je radiorezistentní orgán. Akutní radiační cystitida se objevuje za 4-6 týdnů po skončení radioterapie, provázena častým močením (polyurie), nucením na moč (polakisurie) a pálením při močení. Po aplikaci vyšších dávek vznikají ulcerace a po ozáření celého močového měchýře těžké hemoragické cystitidy v období 3 měsíců- 10 let po RT.^{10, 15, 19}

1.5.1.6 Reprodukční orgány

Reprodukční orgány patří k velmi radiosenzitivním tkáním. U mužů jsou nejcitlivější spermatogonie, méně spermatocyty a ještě méně spermatidy a spermie. U žen jsou radiosenzitivní vajíčka, granulózové buňky a přechodné folikuly.^{10, 15, 19}

1.5.2 Pozdní nežádoucí účinky radioterapie

Pozdní toxicita se objevuje za tři a více měsíců po ukončení radioterapie. Může vzniknout na podkladě akutní reakce na ozáření, která přechází v chronickou, ale někdy vzniká bez z předchozích klinicky rozpoznatelných změn.^{10, 15, 19}

1.5.2.1 Kůže a podkoží

Pozdní změny (chronická radiodermatitida) se objevuje po zhojení akutních reakcí nebo postupně i po měsících až letech. Kůže je po ozáření tenká, atrofická, suchá, lehce šupinatá. Atrofie v podobě drobného svraštění kůže s trvalým jevem se objeví za několik měsíců. Teleangiektázie, drobné pavoukovitě rozšířené krevní

vlásečnice, a pigmentace vznikají do roka po reakci I. a II. stupně. Chronický vřed vzniká buď z časného vředu, nebo na podkladě chronické radiodermatitidy. Fibróza a fibroskleróza kůže i podkoží jsou pozdní proliferální změny, které mohou nastat současně s atrofií.^{10, 15, 19}

1.5.2.2 Střevní sliznice

Pozdní změny nastávají po několika měsících, často i letech. Akutní reakce postihují především sliznici, pozdní reakce pak podslizniční vazivo a stěnu střeva. Vzniká obstrukce, edém, atrofie a píštěle.^{10, 15, 19}

Důsledkem pozdního poškození rekta je radiační proktitida s latencí 3 let po ukončení radioterapie. Poškozením všech vrstev stěn orgánu vzniká vřed s rizikem krvácení nebo perforace.⁵

1.5.2.3 Močový systém

Pozdní změny po radioterapii ledvin postihují především glomeruly a tubuly. Nefropatie vzniká po týdnech až měsících a projevuje se otoky, únavou, dušností, snížením sérového kreatininu a proteinurií. Poškození může vyústit až v selhání ledvin s nutností trvalé hemodialýzy.^{10, 15}

Pozdní cystitida nastupuje většinou do dvou let po ukončení léčby. Vlivem poradiační fibrózy se snižuje kapacita močového měchýře a jeho vyprazdňovací schopnost.⁵

K pozdním následkům radioterapie počítáme také mutagenní účinky a na jejich podkladě vznikající sekundární malignity.^{10, 15}

1.6 Nežádoucí účinky chemoterapie

Nežádoucí účinky se mohou objevit po podání kteréhokoliv léčiva a po chemoterapii se vyskytují vždy. Nejčastěji se vyskytují u rychle proliferujících tkání (kostní dřeň, epitel trávicího ústrojí, buňky vlasového folikulu, zárodečné pohlavní buňky, embryonální tkáň). Vznik toxicity nezávisí pouze na povaze cytostatika, ale především na dávce.^{10, 15}

1.6.1 Hematologická toxicita

Chemoterapie postihuje většinou krvetvorbu jako celek, přesto se poškození může vyskytnout převážně v některé z jejich řad. Nejdříve se objeví pokles granulocytů, později trombocytů, erytroidní řada bývá nejodolnější.^{10, 15}

Závažnost a charakter poškození krvetvorby závisí na druhu cytostatika, jeho dávce a načasování jednotlivých dávek.^{10, 15}

1.6.2 Gastrointestinální toxicita

Mezi nežádoucí účinky chemoterapie působící na trávicí ústrojí patří mukozitida, ulcerózní stomatitida komplikovaná xerostomií, ezofagitida středního až těžkého stupně, zpomalená motilita a snížený tonus kardie. V tlustém střevě dochází k rozvoji kolitidy, která postihuje především colon ascendens a cékum. Změny na sliznici většinou odpovídají obrazu hemoragického stadia ulcerózní kolitidy.^{10, 15}

V klinickém obraze převažují pocity plnosti, meteorismus, průjmy či zácpa. Průjmy se vyskytují často při léčbě 5-fluorouracilem, především po podání v kontinuální infúzi nebo v kombinaci s leukovorinem a po aplikaci irinotecanu. Zácpu až paralytický ileus může vyvolat vinkristin, vzácně taxol.^{10, 15}

Nevolnost a zvracení bývají vyvolány vlastním nádorovým onemocněním, častěji však chemoterapií.^{10, 15}

1.6.3 Poškození jater a pankreatu

Poškození jater chemoterapií je méně časté díky detoxikační schopnosti jater. Akutní pankreatitida je zpravidla edematózní.^{10, 15}

1.6.4 Poškození kůže a kožní adnex

Na kůži dochází ke změně pigmentace, zejména po nitrožilní aplikaci 5-fluorouracilu. Follikulitis (akné) je častým projevem léčby prednisonem a aktinomycinem D. Kožní rash se vyskytuje nejen po aplikaci cytostatik, ale i po některých hormonálních přípravcích. Mohou vznikat i různé kožní alergické reakce.^{10, 15}

Z kožních adnex jsou nejčastěji poškozeny vlasové folikuly s projevem reverzibilní alopecie.^{10, 15}

1.6.5 Kardiotoxicita

Při poškození srdce nejčastěji nastává porucha rytmu. Cytostatická kardiomyopatie a vývoj městnavé srdeční slabosti se objeví za několik týdnů po léčbě.^{10, 15}

Vznik kardiotoxicity zvyšují celková kumulativní dávka, dávkovací schéma (nižší opakované dávky, dlouhodobá infúze), současné onemocnění srdce (ischemická

choroba srdeční, hypertenze, dekompenzovaná srdeční vada), věk nad 65 let, malnutrice, předchozí ozáření mediastina a současná léčba jinými cytostatiky.^{10, 15}

1.6.6 Pneumotoxicita

Změny v plicích se někdy označují jako cytostatická plíce a zahrnují plicní fibrózu a intersticiální plicní infiltráty provázené horečkou. Jejich diagnostika může být obtížná, protože mohou souviset se základním onemocněním nebo s infekcí.^{10, 15}

1.6.7 Nefrotoxicita a urotoxicita

Poškození ledvin může být vyvoláno přímým nebo nepřímým účinkem některých cytostatik. Nepřímá porucha ledvin je způsobená hyperurikémií (tzv. urátová nefropatie). Přímé poškození vzniká precipitací léčiva v ledvinných kanálcích. Pozdním projevem toxicity je intersticiální nefritida a postupná atrofie ledvin, která může vyústit až ve fatální anurii.^{10, 15}

1.6.8 Neurotoxicita

Neuropatie postihuje většinou periferní nervy a bývá pozorována nejčastěji po léčbě vinca alkaloidy, méně často po taxanech a vzniká jako důsledek axonální degenerace. Klinicky se projevuje útlumem šlachových reflexů až areflexií, parestéziemi, slabostí dolních končetin až poruchami chůze. Po aplikaci cisplatiny může vzniknout neuropatie tzv. rukavicového a ponožkovitého typu, s maximálními projevy v typických končetinových oblastech. V některých případech se popisují také neuropatie hlavových nervů (oftalmoplegie, diplopie) nebo autonomních nervů (atonie močového měchýře, paralytický ileus po vinkristinu).^{10, 15}

1.6.9 Gonadální toxicita

U obou pohlaví nastává destrukce zárodečných buněk. U mužů dochází k oligospermii, v některých případech k azoospermii. Vysoké dávky způsobují trvalou sterilitu a poruchu Leydigových buněk, klesá sekrece testosteronu, což se projeví i ztrátou libida. Již během léčby bývá snížena potence. U žen mizí se zánikem zárodečných buněk sekrece estrogenů a gestagenů, dochází k fibrotizaci vaječníků při náhradě zaniklých folikulů vazivem. Vzniká tak amenorea a sterilita. Podle stupně poškození se rozlišuje dočasná či trvalá sterilita, kdy se objevuje předčasná menopauza s nepříjemnými příznaky (návaly horka, nespavost, předrážděnost, rychlejší vývoj

osteoporózy). To vede ve značném procentu k dyspareunii, ke ztrátě libida a k frigiditě.^{10, 15}

1.6.10 Teratogenní účinky

Cytostatika mohou inhibovat dělicí se buňky embryonální tkáně. Důsledkem je zánik zárodku nebo vývoj nejrůznějších malformací. Teratogenní účinky vznikají po aplikaci cytostatik v prvním trimestru gravidity.^{10, 15}

1.6.11 Mutagenní a kancerogenní účinky cytostatik

Cytostatika poškozující strukturu a funkci nukleových kyselin mohou způsobit chybu v kódování a tím i změnu v genomu buňky.^{10, 15}

Mutagenní účinky se mohou týkat buněk pohlavních nebo somatických. Důsledky gametické mutace se projeví až u potomstva. Kritické časové období pro poškození zárodku je období organogeneze od 17. do 90. dne nitroděložního vývoje.^{10,15}

Druhotné malignity po cytostatické léčbě

Zvýšený výskyt druhotných malignit je dán zlepšením výsledků moderní chemoterapie, která prodloužila dobu přežití nemocných. Nejčastěji se popisuje myelodysplastický syndrom s projevem různého stupně poruchy krvetvorby.^{10, 15}

Akutní nelymfoblastická leukémie vzniká následkem cytogenetických abnormalit po předchozí léčbě alkylačními látkami nebo radioterapií.^{10, 15}

Nehodgkinské lymfomy se popisují jako druhotná malignita u Hodgkinovy choroby a u některých autoimunitních onemocnění léčených imunosupresí.^{10, 15}

1.6.12 Méně časté projevy cytostatik

Z očních příznaků se nejčastěji setkáváme s kataraktou po busulfanu a alopurinolu, s konjunktivitou po vysokých dávkách 5-fluorouracilu a doxorubicinu, s neostrým viděním a retrobulbární neuritidou po cisplatině.^{10, 15, 19}

Ototoxicity s postiženými zevními vlasovými kochleárními buňkami vzniká po podání cisplatiny.^{10, 15}

Aseptická nekróza kosti se může vyvinout po kombinované chemoterapii maligních lymfomů a postihuje nejčastěji hlavici stehenní nebo pažní kosti.^{10, 15}

Hypersenzitivní (alergická) reakce na cytostatika se projeví erytémem, urtikou, pruritem, někdy angioedémem, hypotenzí a bronchospasmem.^{10, 15, 19}

2 Cíl práce

Cílem práce je srovnání poradiačních změn po samostatné radioterapii a chemoradioterapii u pacientů léčených ve Fakultní nemocnici Olomouc. Zpracuji získané údaje o pohlaví, věku, klinickém stadiu onemocnění, toxicitě gastrointestinální a hematologické, poškození kůže a močového ústrojí a plánovaném dokončení léčby.

3 Metodika

Metodika mé práce spočívala v získávání teoretických poznatků z odborné literatury a článků. Výzkum byl proveden na základě vybraného souboru pacientů léčených ve Fakultní nemocnici Olomouc. Pacienti jsou rozděleni na dvě skupiny podle léčebné metody- RT a CHRT- a bude u nich porovnána toxicita. Data byla čerpána z archivu Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc za období 2007 až říjen 2009, ale pro některé nedostatečné údaje, byla zpracována pouze data z roku 2008 a 2009.

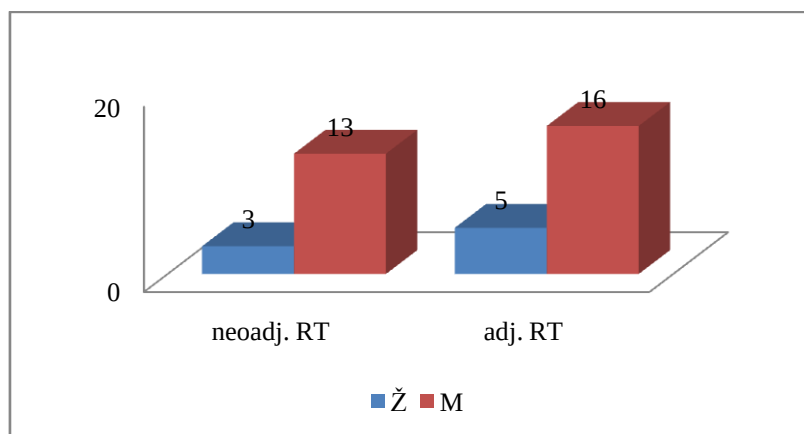
Hodnocený soubor tvořilo celkem 90 klientů za udávané období, z toho 53 (59%) podstoupilo léčbu CHRT a 37 (41%) samostatnou RT. Sledováno bylo celkem 24 žen a 66 mužů. Průměrný věk klientů v celkovém souboru byl 65 let. Výsledky výzkumu jsou zpracovány ve formě grafů a tabulek.

4 Výsledky

4.1 Soubor pacientů léčených RT

4.1.1 Určení souboru pacientů

Soubor je tvořen 37 pacienty (8 žen a 29 mužů) léčených samostatnou RT na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Ve všech případech byl prokázán adenokarcinom rekta se současnými 3 nálezy duplicity (karcinom colon ascendens, prostaty a levé ledviny). U 21 klientů (5 žen a 16 mužů) byla použita adjuvantní RT a u zbývajících 16 (3 ženy a 13 mužů) neoadjuvantní léčba. Excize rekta byla provedena u 1 ženy, přední nízká resekce u 20 pacientů (2 ženy a 18 mužů), amputace u 16 (5 žen a 11 mužů). Ambulantní léčba se provedla u 17 pacientů, hospitalizovaných bylo také 17 a 3 hospitalizovaní dokončili terapii ambulantně. U 24 pacientů (65%) byla použita „T technika“ a 13 bylo ozářeno „BOX“ technikou (35%). U 36 nemocných byla aplikována denní dávka 1,8-2 Gy, 5 frakcí týdně do celkové dávky 45-50,4 Gy (97%), u 1 pacienta (3%) po operaci byl aplikován boost do celkové dávky 60 Gy.



Graf 1 Porovnání neoadjuvantní a adjuvantní RT

4.1.2 Určení průměrného věku

Pro zjištění průměrného věku použijeme aritmetický průměr. Sečteme všechny hodnoty a vydělíme je celkovým počtem pacientů. V souboru bylo nejmladšímu klientovi 50 let a nejstaršímu 84, průměrný věk činil 69 let.

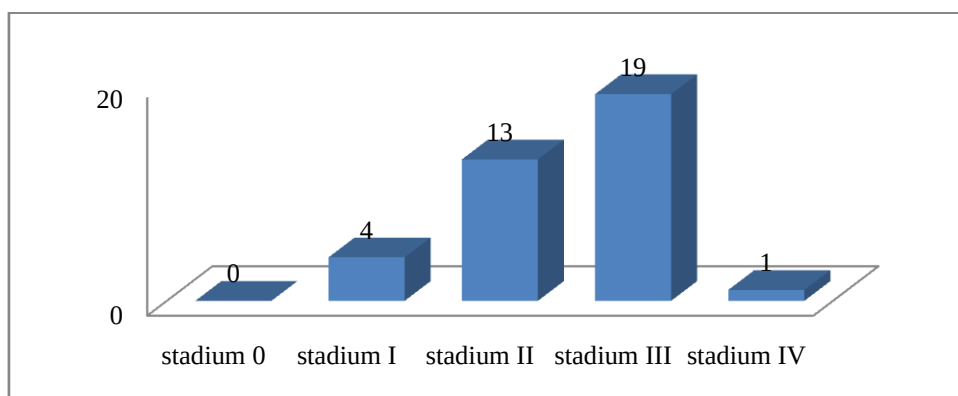
4.1.3 Určení mediánu věku

Medián věku je střední hodnota věku, která rozděluje skupinu na dvě poloviny o stejné velikosti. Uspořádáme-li naměřené hodnoty podle velikosti, pak medián je prostřední hodnota, která rozděluje hodnoty daného věku na dvě stejně velké skupiny. Ve věkovém rozmezí 50- 84 tvoří medián věku 69,5 let.

4.1.4 Hodnocení klinického stadia

Stadium 0	0 pacientů	0%
Stadium I	4 pacienti	11%
Stadium II	13 pacientů	35%
Stadium III	19 pacientů	51 %
Stadium IV	1 pacient	3%

Tab. 3 Klinická stadia

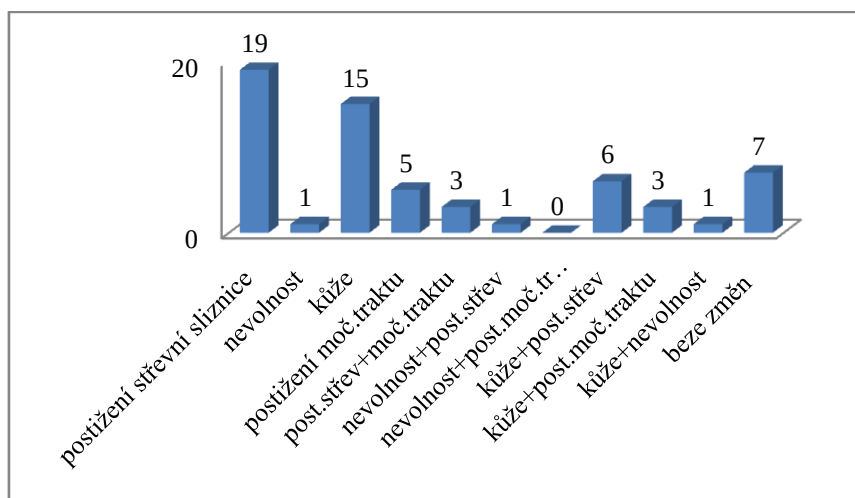


Graf 2 Klinická stadia onemocnění u RT

4.1.5 Hodnocení toxicity po léčbě RT

Soubor je zaměřen na změny po ozáření. Postižení střevní sliznice (průjemy 4 ženy a 3 muži, častá imperativní stolice 1 žena a 1 muž, tenesmy 1 muž, krev ve stolici 1 muž a kombinace všech symptomů 8 mužů) se vyskytlo u 19 pacientů, na nevolnost si stěžoval 1 pacient, poškození kůže se projevilo u 15 pacientů (zarudnutí 3 muži, pigmentace 2 muži, I. stupeň dermatitidy 2 ženy a 5 mužů a II. stupeň dermatitidy 2 muži), postižení močového ústrojí bylo zaznamenáno u 5 pacientů (dysurie u 3 mužů, časté imperativní močení u 2 a pálení při močení u 2 mužů). Dále byly sledovány kombinace uvedených nežádoucích účinků. Poškození střev a nevolnost se projevily u 1 klienta, postižení střev a kůže u 6 klientů, postižení

močového ústrojí a kůže u 3 klientů, nevolnost se změnami na kůži byly zaznamenány u 1 klienta. U 7 pacientů se nevyskytly žádné z uvedených změn.



Graf 3 Toxicita u pacientů po léčbě RT

Změny v krevním obraze jsou zaměřeny na hodnoty erytrocytů, leukocytů, trombocytů a hemoglobinu.

Normální hodnoty:

Erytrocyty	3,8-5,4.10 ¹² /l žena
	4-4,9.10 ¹² /l muž
Leukocyty	3,6-10.10 ¹² /l
Trombocyty	140-440.10 ⁹ /l
Hemoglobin	120-160g/l žena
	130-160 g/l muž

Tab. 4 Normální hodnoty

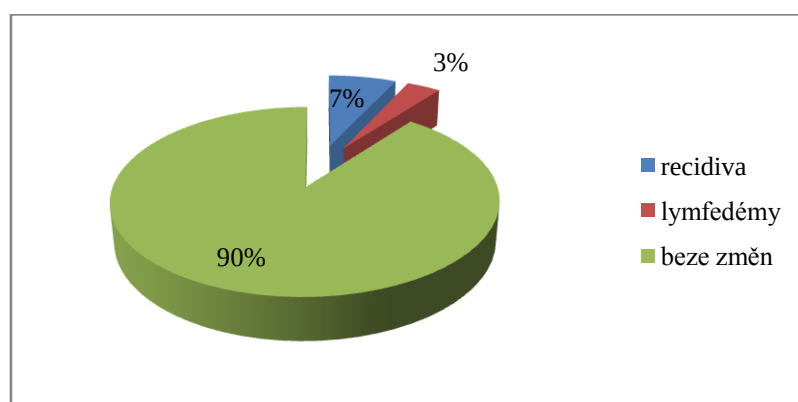
Patologický nález:

Erytrocyty <4.10 ¹² /l	14 pacientů	38 %
4-5,4.10 ¹² /l	19 pacientů	51 %
> 5,5.10 ¹² /l	1 pacient	3 %
Leukocyty <3,6.10 ¹² /l	9 pacientů	24 %
3,6-9,6. 10 ¹² /l	22 pacientů	59 %
>9,6.10 ¹² /l	3 pacienti	8 %
Trombocyty < 140.10 ⁹ /l	4 pacienti	11 %
140-440.10 ⁹ /l	30 pacientů	81 %
>440.10 ⁹ /l	0 pacientů	0 %
Hemoglobin <120 g/l	10 pacientů	27 %
120-140 g/l	18 pacientů	49 %
>140 g/l	6 pacientů	16 %

Tab. 5 Patologické hodnoty v krevním obraze po léčbě RT

Snížené hodnoty erytrocytů byly zaznamenány u 14 pacientů, zvýšené u 1 pacienta. Nižší hodnoty leukocytů se vyskytly u 9 pacientů a 4 klienti měli snížené trombocyty. Podhraniční hladina hemoglobinu se hodnotila u 10 pacientů a nadhraniční u 6 pacientů. U třech pacientů nebyly uvedeny krevní obrazy.

Pozdní změny v podobě lymfedému dolních končetin postihly 1 muže, recidiva byla zaznamenána u 2 mužů, 33 pacientů (8 žen a 26 mužů) si nestěžovalo na žádné komplikace.



Graf 4 Pozdní změny po léčbě RT

4.1.6 Plánované dokončení léčby

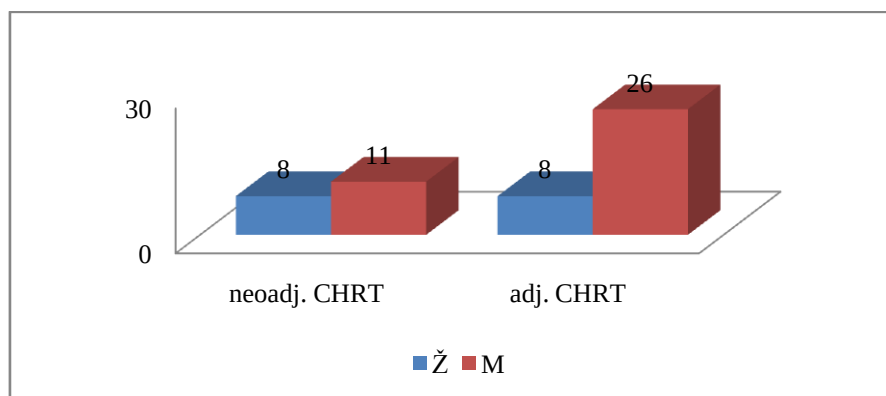
Plánované dokončení léčby proběhlo u 35 pacientů a u 2 bylo nutné přerušit léčbu pro leukopenii.

4.2 Soubor pacientů léčených CHRT

4.2.1 Určení souboru pacientů

Soubor tvoří celkem 53 pacientů (16 žen a 37 mužů) léčených CHRT na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc. U všech pacientů byl histologicky prokázán adenokarcinom rekta se současným 1 nálezem duplicity. Pouze v 1 případě se jednalo o dlaždicobuněčný karcinom. 34 klientů (8 žen a 26 mužů) podstoupilo neadjuvantní CHRT a 19 (8 žen a 11 mužů) adjuvantní terapii. U 3 pacientů (2 ženy a 1 muž) se provedla excize, u 36 (10 žen a 26 mužů) přední nízká resekce, u 12 (2 žen a 10 mužů) amputace konečníku. 1 žena podstoupila

hysterektomii s amputací rekta a současně u 1 klientky se musela provést přední nízká resekce s odstraněním levé ledviny a pravým vaječníkem. Ambulantní léčba proběhla u 11 klientů, 1 ambulantní pacient musel být v průběhu terapie hospitalizován pro zhoršení stavu. 37 pacientů bylo hospitalizováno na onkologickém oddělení a 4 hospitalizovaní dokončili léčbu ambulantně. 46 klientů (87%) bylo ozářeno „T technikou“ a 7 (13%) „BOX“ technikou. U všech pacientů byla aplikována denní dávka 1,8-2 Gy, 5 frakcí za týden do celkové ložiskové dávky 45-50,4 Gy. Léčebným režimem s 5-FU bylo léčeno 33 nemocných (62%), s Xelodou (kapecitabin) 6 klientů (11%). Kombinace 5-FU s oxaliplatinou byla indikována u 2 nemocných (4%) a 5-FU s leukovorinem (FUFA) u 8 pacientů (15%). U 4 pacientů nebyla uvedena v záznamu žádná cytostatika.



Graf 5 Porovnání neoadjuvantní a adjuvantní CHRT

4.2.2 Určení průměrného věku

Podle daného souboru je nejmladšímu pacientovi 32 let a nejstaršímu 76, průměrný věk činí 63 let.

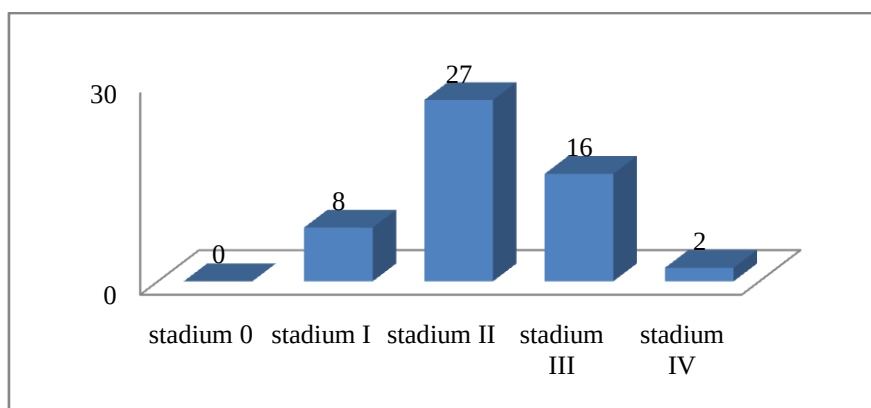
4.2.3 Určení mediánu věku

Ve věkovém rozmezí 32-76 let tvoří medián 69,5 let.

4.2.4 Hodnocení klinického stadia

Stadium 0	0 pacientů	0%
Stadium I	8 pacientů	15%
Stadium II	27 pacientů	51%
Stadium III	16 pacientů	30%
Stadium IV	2 pacienti	4%

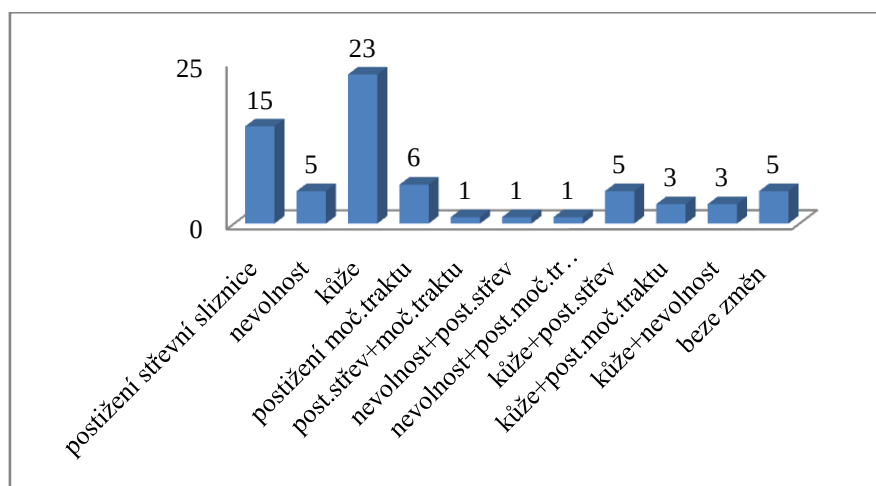
Tab. 6 Klinická stadia



Graf 6 Klinická stadia onemocnění u pacientů po léčbě CHRT

4.2.5 Hodnocení toxicity po léčbě CHRT

Postižení střevní sliznice se vyskytlo u 15 pacientů (průjem 6 žen a 7 mužů, krv ve stolici 1 žena a nucení na stolici 1 muž), na nevolnost si stěžovalo 5 pacientů, poškození kůže se projevilo u 23 pacientů (zarudnutí 1 muž, pigmentace 2 muži, dermatitida I. stupně 3 ženy a 10 mužů, II. stupně 2 ženy a 3 muži, III. stupně 1 žena a alergický exantém 1 žena), postižení močového ústrojí (dysurie 1 muž, časté imperativní močení 1 žena a 1 muž, pálení při močení 1 žena a 2 muži) bylo zaznamenáno u 6 pacientů. V průběhu léčby byly zaznamenány také kombinace těchto změn. Postižení střev s nevolností se projevilo u 1 klienta, nevolnost s postižením močového ústrojí také u 1 pacienta, postižení střevní sliznice a kůže u 5 pacientů, postižení močového ústrojí a kůže u 3 pacientů a nevolnost se změnami na kůži se vyskytly u 3 pacientů. U 5 pacientů nedošlo během léčby k žádným změnám.



Graf 7 Toxicita u pacientů po léčbě CHRT

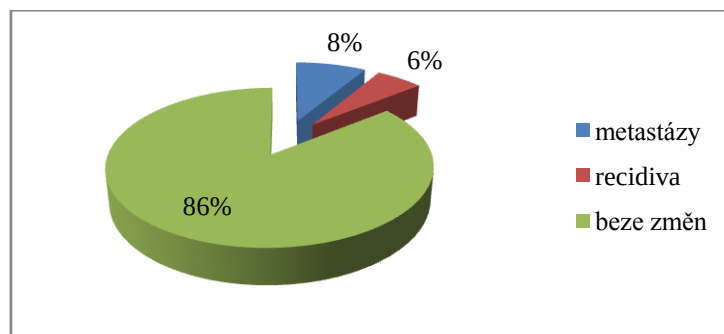
Změny se projevíly také v krevním obraze.

Erytrocyty $<4.10^{12}/l$	22 pacientů	41 %
4-5,4.10 ¹² /l	29 pacientů	54 %
$>5,5.10^{12}/l$	1 pacient	2 %
Leukocyty $<3,6.10^{12}/l$	12 pacientů	23 %
3,6-9,6.10 ¹² /l	39 pacientů	74 %
$>9,6.10^{12}/l$	0 pacientů	0 %
Trombocyty $<140.10^9/l$	6 pacientů	11 %
140-440.10 ⁹ /l	45 pacientů	85 %
$>440.10^9/l$	0 pacientů	0 %
Hemoglobin $<120\text{ g/l}$	21 pacientů	40 %
120-140 g/l	21 pacientů	40 %
$>140\text{ g/l}$	9 pacientů	17 %

Tab. 7 Patologické hodnoty krevního obrazu po léčbě CHRT

Snížené hodnoty erytrocytů se vyskytly u 22 pacientů, zvýšené u 1 pacienta. Nižší hladina leukocytů byla naměřena u 12 klientů a 6 pacientů mělo méně trombocytů. Snížený hemoglobin byl uveden u 21 pacientů a zvýšený u 9 klientů. 2 pacienti neměli uvedený záznam o krevním obraze.

Pozdní změny, fibróza podkoží a močového měchýře, se vyskytly u 2 mužů. Metastázy onemocnění byly zaznamenány u 5 pacientů (2 žen a 3 mužů) a recidiva postihla 3 klienty (1 ženu a 2 muže). Bez pozdních projevů bylo 43 pacientů (13 žen a 30 mužů).



Graf 8 Pozdní změny po léčbě CHRT

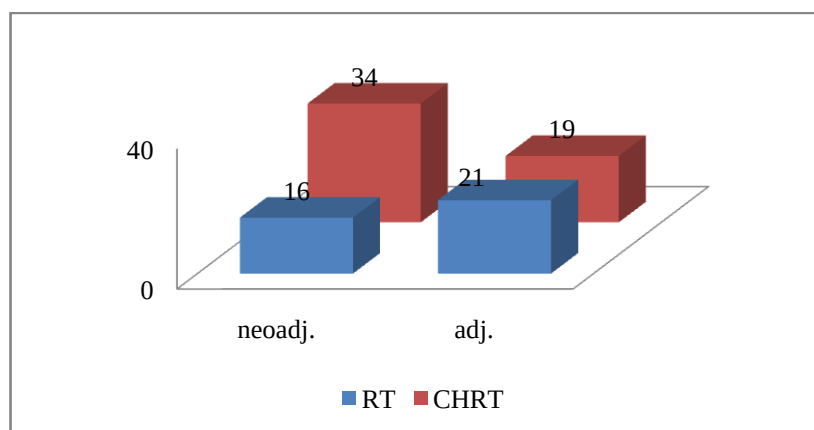
4.2.6 Plánované dokončení léčby

Plánované dokončení léčby CHRT proběhlo u 46 pacientů, u 4 byla terapie prodloužena a u 3 pacientů došlo k přerušení a následnému ukončení z důvodu výskytu leukopenie a granulocytopenie.

4.3 Porovnání výsledků u pacientů po léčbě samostatnou RT a CHRT

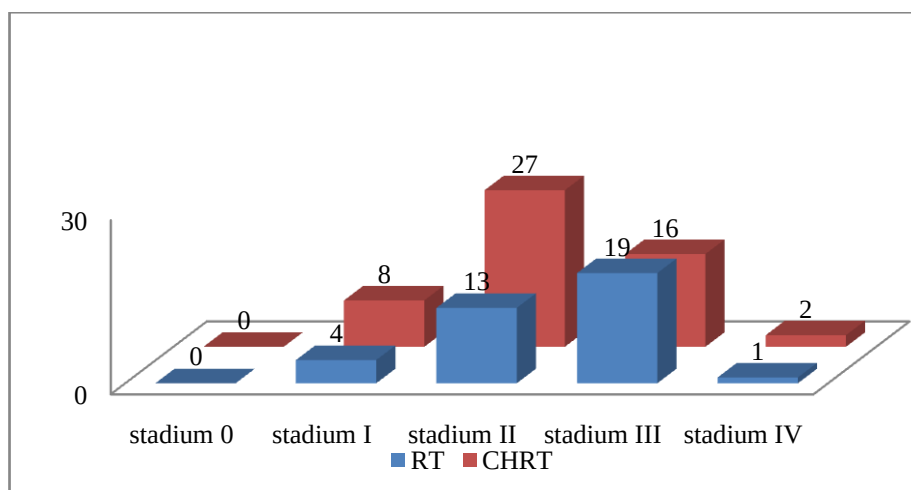
V bakalářské práci jsem porovnávala dvě skupiny pacientů s prokázaným karcinomem rekta. První z nich tvoří 37 klientů (41%) léčených samostatnou RT, z toho 8 žen (22%) a 29 mužů (78%). Jejich průměrný věk činil 69 let a medián věku 69,5 let. U druhého souboru zastoupeného 53 pacienty (59%), tj. 16 žen (30%) a 37 mužů (70%), byla použita CHRT. Průměrný věk této skupiny činil 63 let a medián věku 69,5 roku.

Grafy číslo 1 a 5 ukazují na celkový počet pacientů při použití adjuvantní a neoadjuvantní RT či CHRT. 5 žen (14%) a 16 mužů (43%) bylo léčeno adjuvantní RT a 3 ženy (8%) a 13 mužů (35%) neoadjuvantní RT. Adjuvantní CHRT byla použita u 8 žen (15%) a 11 mužů (21%) a neoadjuvantní CHRT u 8 žen (15%) a 26 mužů (49%). Následující graf 9 srovnává počet pacientů, u nichž proběhla neoadjuvantní a adjuvantní RT nebo CHRT.



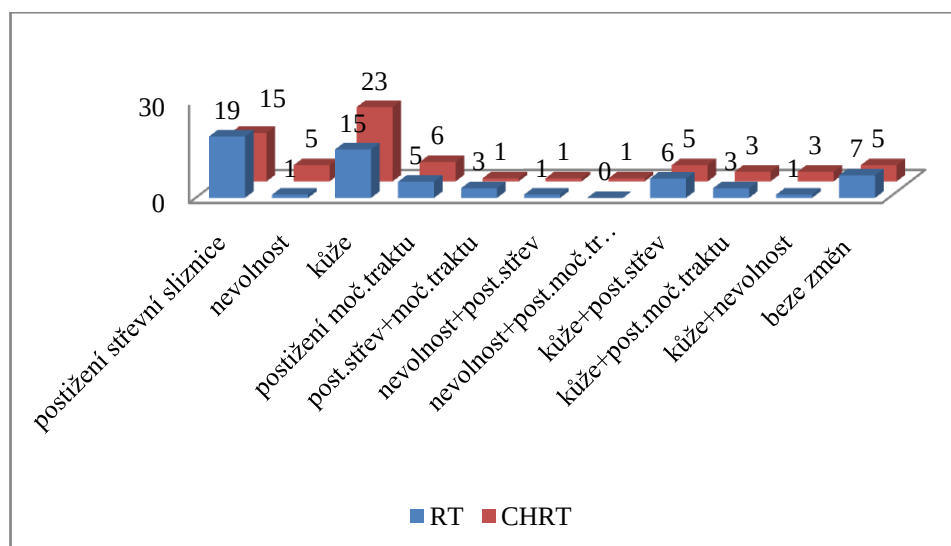
Graf 9 Srovnání neoadjuvantní a adjuvantní RT a CHRT

Grafy 2 a 6 zachycují počet pacientů v jednotlivých klinických stádiích onemocnění. I. stadium- RT- 4 klienti a CHRT- 8 klientů. II. stadium- 13 pacientů s RT a 27 pacientů s CHRT. Ve III. stadiu bylo 19 klientů s RT a 16 s CHRT. IV. stadium zastupuje 1 pacient léčený RT a 2 pacienti léčení CHRT. Graf 10 znázorňuje jednotlivá stadia u obou použitých modalit.



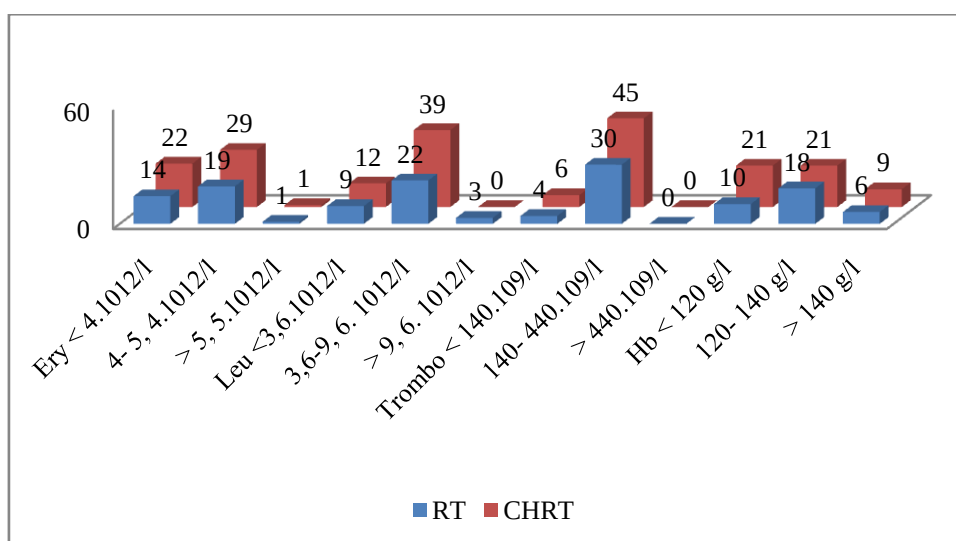
Graf 10 Srovnání klinického stadia u pacientů po léčbě RT a CHRT

Grafy 3 a 7 znázorňují výskyt nežádoucích účinků u pacientů léčených danými modalitami. Po RT se vyskytla poškození střevní sliznice (průjemy, krev ve stolici, častá stolice) u 19 pacientů (51%), nevolnost u 1 klienta (2%), změny na kůži u 15 pacientů (40%), na močovém ústrojí (dysurie, časté močení a pálení při močení) u 5 pacientů (13%). Dále se vyskytly kombinace nežádoucích účinků. Nevolnost s poškozením trávicí soustavy u 1 pacienta (2%), poškození střevní sliznice a kůže u 6 pacientů (16%), změny na kůži a močovém ústrojí u 3 pacientů (8%), poškození kůže s nevolností u 1 pacienta (2%). 7 pacientů (19%) bylo bez projevu nežádoucích účinků. U CHRT se projevila poškození kůže u 23 pacientů (43%), střevní sliznice u 15 pacientů (40%), močového ústrojí u 6 pacientů (16%) a nevolnost u 5 klientů (13%). Nevolnost s poškozením trávicí soustavy se projevila u 1 pacienta (2%), nevolnost se změnami močového ústrojí u 1 pacienta (2%), postižení trávicí soustavy a močového ústrojí u 1 pacienta (2%), poškození střevní sliznice a kůže u 5 pacientů (13%), změny na kůži a močovém ústrojí u 3 pacientů (8%), poškození kůže s nevolností u 3 pacientů (2%). 5 klientů (13%) si nestěžovalo na žádné změny. Následující graf 11 znázorňuje srovnání nežádoucích účinků u RT a CHRT.



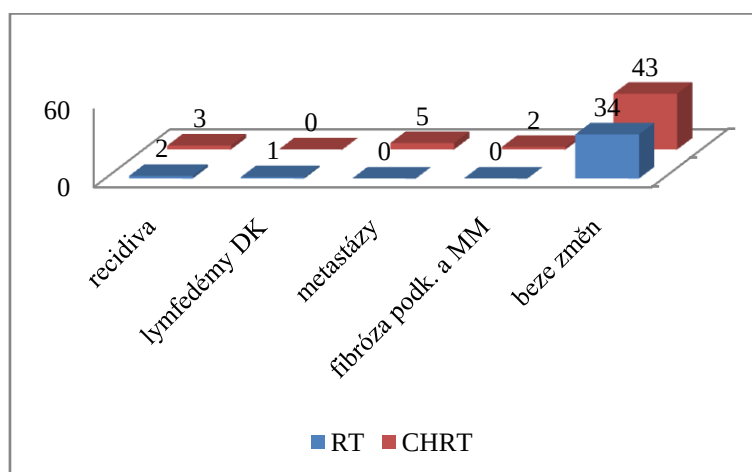
Graf 11 Srovnání toxicity po léčbě RT a CHRT

Během léčby byly zaznamenány také změny v krevním obraze. V tabulkách 5 a 7 a v následujícím grafu 12 vidíme, že hematologická toxicita je výraznější u pacientů léčených CHRT.



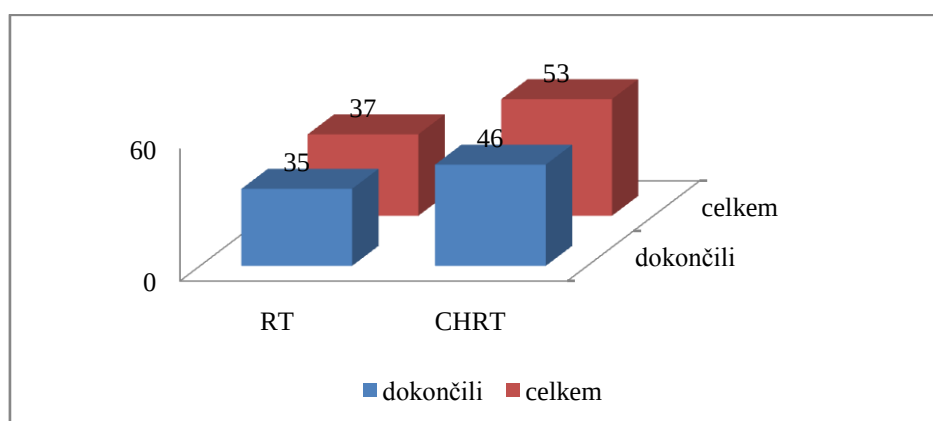
Graf 12 Srovnání hematologické toxicity po léčbě RT a CHRT

Recidiva se vyskytla při léčbě RT u 2 (5%), lymfedémy dolních končetin u 1 pacienta (2%) a beze změn bylo 34 klientů (94%). Recidiva byla zaznamenána při CHRT u 3 pacientů (6%), metastázy u 5 pacientů (9%), fibróza podkoží a močového měchýře u 2 pacientů (4%) a beze změn bylo 43 klientů (85%). Následující graf 13 porovnává tyto údaje u obou metod.



Graf 13 Pozdní změny po léčbě RT a CHRT

Plánované dokončení léčby proběhlo u 35 pacientů (95%) po RT a 2 klienti (5%) museli léčbu ukončit pro leukopenii. Léčbu CHRT dokončilo 46 pacientů (87%), u 4 klientů (7%) byla prodloužena a u 3 pacientů (6%) byla léčba přerušena a následně ukončena pro výskyt leukopenie a granulocytopenie. Následující graf 14 srovnává počet pacientů léčených RT a CHRT, u nichž proběhlo plánované dokončení léčby.



Graf 14 Srovnání plánovaného dokončení léčby u RT a CHRT

I přes vyšší výskyt nežádoucích účinků byla CHRT u pacientů léčených na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc indikována častěji než samostatná RT. Vede ke snížení lokální recidivy a vzdálené diseminace, podílí se také na prodloužení doby přežití pacientů.¹⁵

5 Diskuze

V bakalářské práci na téma „Poradiační změny u karcinomu rekta“ jsem se snažila porovnat toxicitu samostatné RT a CHRT na základě zpracovaných údajů (pohlaví, průměrný věk, medián věku, klinické stadium onemocnění, předpokládané dokončení léčby, toxicita zaměřená na poškození trávicí soustavy, močového ústrojí, kůže, krevního obrazu a nevolnost). Data získaná z archivu Onkologické kliniky Fakultní nemocnice Olomouc byla srovnávána s výsledky uvedenými v literatuře.

Výsledky zahrnující poměry mužů a žen se shodují s údaji v literatuře. Karcinom konečníku se vyskytuje častěji u mužů než u žen,^{15,17,18} v přibližné hodnotě 70% mužů a 30% žen.² V mé práci bylo zahrnuto 73% mužů a 27% žen. Incidence onemocnění u žen však v současné době vzrůstá.¹⁸

Průměrný věk výskytu onemocnění se v různých literaturách může lišit. Nejvyšší počet nemocných s karcinomem rekta je uváděn ve věkové kategorii 65-75 let a relativní riziko incidence narůstá s věkem.¹⁸ Nejčastější výskyt onemocnění je v pozdním věku nad 70 let,⁶ ale mohou být postiženi i mladší pacienti.¹⁷ V mém souboru činil průměrný věk 65 let.

Přes snahu o včasnou diagnostiku a vývoj nových léčebných postupů nemají incidence a mortalita sestupnou tendenci a stále více než 50% nádorů rekta je objevena ve 2. a 3. klinickém stadiu.¹⁵ Podle literatury se v České republice vyskytuje 34% nemoci v I. stadiu, 19% ve II. stadiu, 20% ve III. stadiu a 27% ve stadiu IV. U mužů se zachytí 33% nádorů tlustého střeva a rekta ve stadiu I, 22% ve stadiu II, 16% ve stadiu III a 27% ve stadiu IV. V pozdních stadiích III a IV je objeveno 47% nádorů u žen a 45% u mužů.⁶

V mé práci bylo nejvíce zastoupeno II. (43%) a III. (40%) klinické stadium u obou léčebných modalit. Myslím si, že velká část populace nezná příznaky této nemoci, neprojevuje zájem o preventivní prohlídky a dodržování zdravého životního stylu, což snižuje jejich včasný záchyt a přežití.

Nežádoucí účinky léčby zářením jsou vyšší při pooperační RT, při akcelerované předoperační RT a kombinaci s CHT. Nejčastější akutní změny vyplývají z poškození sliznice střev- proktitida a enteritida, projevující se častým imperativním nucením na stolicí, průjmovitou stolicí s příměsí krve či hlenu ve stolicí. Časté je také postižení močového ústrojí vedoucí k cystitidě. Při kombinaci s CHT se vyskytuje ve větší míře hematologická toxicita. Pravidlem bývá kožní reakce projevující se erytémem,

pigmentací, suchou nebo vlhkou deskvamací a je doprovázena epilací a hyperpigmentací v rozsahu ozářeného objemu. Ozáření pánevní oblasti provází reakce sliznice rekta, močového měchýře a pohlavních orgánů, které reagují podobně jako kůže, nejprve zarudnutím a edémem. Při správné ozařovací technice jsou tyto změny přechodné a nedochází k trvalejším poškozením, jako jsou vředy a píštěle.^{15,17}

Podle zpracovaných výsledků uvedených v literatuře se při neoadjuvantní CHRT vyskytla leukopenie III.st. u 2 pacientů, trombocytopenie III.st. u 1 klienta. Průjemy III.st. byly zaznamenány u 3 nemocných. U jednoho pacienta musela být ukončena léčba 5-FU pro výskyt leukopenie, ale plánovanou dávku RT dokončil. U adjuvantní CHRT byla hodnocena leukopenie III.st. 3 pacientů, průjem III.st. u 4 klientů. Plánovanou léčbu nedokončilo 5 nemocných. Z důvodu leukopenie nebyla dokončena potence 5-FU u 1 pacienta, plánovanou dávku RT dokončili. 3 klienti nedokončili ani plánovanou léčbu zářením: 1 pro leukopenii a 2 z důvodu průjmu. 1 pacient odmítl další léčbu.⁴ Podle Spurného se při neoadjuvantní konkomitantní CHRT vyskytla především proktitida, projevující se průjmy u 12,1% pacientů, jiná toxicita zaznamenaná nebyla.¹⁴ Baborová ve své práci uvádí výskyt časně poradiační proktitidy u 40% pacientů, cystitidy u 20% a současný výskyt u 35% nemocných, pouze u 1 klienta nedošlo ke změnám. 35% pacientů muselo přerušit plánovanou léčbu z důvodu průjmů a závažných močových infekcí. U 10% nemocných byla prokázána leukopenie, u 30% trombopenie a u 35% klientů byly hodnoty hemoglobinu normální.²

Ve své bakalářské práci popisují nejčastější nežádoucí účinky CHRT, kterými jsou průjem, nevolnost, poškození močových cest a změny v krevním obraze. Údaje uváděné v literatuře neodpovídají zcela výsledkům zpracovaným v práci. Ve sledovaném souboru 53 pacientů byly změny na kůži zaznamenány u 43% klientů. Gastrointestinální toxicita se projevila u 40% pacientů, poškození močových cest bylo uvedeno u 16% a nevolnost u 13% pacientů. Současně zaznamenaná reakce trávicího a močového ústrojí byla u 2%, změny trávicí soustavy s nevolností u 2% a nevolnost s poškozením močového ústrojí u 2% pacientů. Reakce na kůži a na sliznici střev vznikly u 13%, na kůži a močovém ústrojí u 8% a na kůži doprovázené nevolností u 2% nemocných. Leukopenie se vyskytla u 22%, trombopenie u 11% klientů, anémie u 41% a snížený hemoglobin u 40% pacientů.

Léčba RT bez komplikací proběhla u 41 klientů (69,5%), časnou cystitidou trpěli 2 nemocní (3,4%), časná proktitida se vyskytla u 7 pacientů (11,8%), píštěl v operační

ráně vznikla u 4 nemocných (6,8%), mokvavá dermatitida byla zaznamenána u 4 pacientů (6,8%) a u 1 byla snížena hladina erytrocytů (1,7%). Pozdní změny se objevily u 4 klientů (6,8%), u 3 se vyskytla chronická kolitida (5,1%) a u 1 (1,7%) dilatace dutého systému ledvin- stenóza ureteru. U 1 pacienta se projevíly vážné iradiační komplikace (1,7%).³

V mém souboru 37 klientů se poškození kůže objevilo u 40%, močového ústrojí doprovázené dysurií, častým močením a pálením při močení u 13%, gastrointestinální toxicita s průjmy, krví ve stolici a častou stolicí u 51%. Nevolnost uvedla 2% pacientů. Kombinace poškození střevní sliznice a kůže se projevila u 16%, kůže a močového ústrojí u 8%, střevní sliznice a nevolnost u 2%, nevolnost a kůže u 2% pacientů. Leukopenie se vyskytla u 24%, trombopenie u 11%, anémie u 38% pacientů a snížený hemoglobin u 3% nemocných.

I přes vyšší výskyt nežádoucích účinků byla CHRT u pacientů léčených na Onkologické klinice Fakultní nemocnice Olomouc indikována častěji než samostatná RT. Tato léčba vede ke snížení lokální recidivy a vzdálené diseminace a podílí se také na prodloužení doby přežití pacientů.¹⁵

Závěr

Tato bakalářská práce se zabývá jednou z nejčastějších malignit- kolorektálním karcinomem. Popisuje základní charakteristiku nádoru, jeho výskyt a diagnostiku. Dále se zabývá především léčbou nádoru rekta, která je odlišná od kolorektálního karcinomu.

Cílem mé práce bylo srovnání poradiačních změn po léčbě samostatnou radioterapií a chemoradioterapií u karcinomu rekta. Porovnáním obou léčebných modalit mohu uvést tyto závěry:

Nádory konečníku se v celkovém počtu pacientů vyskytovaly převážně u mužů.

Nejčastěji byli postiženi klienti ve věkovém rozmezí 70-79 let ve skupině léčených RT a 60-69 let ve skupině léčených CHRT. Ostatní stadia byla procentuelně srovnatelná u obou léčebných metod.

III. klinické stadium bylo nejvíce zastoupeno u pacientů léčených RT a II. stadium u klientů léčených CHRT.

Poradiační změny u pacientů léčených CHRT se vyskytly častěji oproti samostatné RT. Nejvýraznější reakce se týkaly poškození kůže, močového ústrojí s projevy dysurie, imperativním močením, pálením při močení, krevného obrazu a nevolnosti. Naopak změny na sliznici střev, provázené průjmy, krví ve stolici a nucením ve stolici, byly zaznamenány více u RT.

Pozdní změny, recidiva, metastázy a fibróza podkoží, převažovaly po kombinované léčbě. Naopak lymfedémy dolních končetin se vyskytly častěji po RT.

Literatura a prameny

1. ADAM, Z., VORLÍČEK, J. et al. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. aktualiz. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2004. 684 s. ISBN 80-247-0896-5.
2. BABOROVÁ, M. *Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory konečníku starších 60 let* [online]. České Budějovice, 2008. 77 s. Bakalářská práce. Jihočeská Univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta. [cit. 2009-09-25]. Dostupné z WWW: <<http://theses.cz/id/agxcgs>>.
3. DOLEČKOVÁ, M., HOLMANOVÁ, J. et al. Přežití pacientů s karcinomem rekta, léčených zářením na onkologickém odd. Nemocnice České Budějovice v letech 1994-2000. In *XI. Jihočeské onkologické dny: Zámecká jízdárna zámku Český Krumlov 14.10.-16.10. 2004*. 1. vyd. 2004. ISBN 80-239-3557-7. S. 69-71.
4. DVOŘÁK, J., PETERA, J. et al. Porovnání předoperační neoadjuvantní a pooperační adjuvantní chemoradioterapie adenokarcinomu rekta. In *XI. Jihočeské onkologické dny: Zámecká jízdárna zámku Český Krumlov 14.10.-16.10. 2004*. 1. vyd. 2004. ISBN 80-239-3557-7. S. 65-66.
5. FELTL, D., CVEK, J. *Klinická radiobiologie*. 1. vyd. Havlíčkův Brod: Tobiaš, 2008. 105 s. ISBN 978-80-7311-103-8.
6. HOLUBEC, L. sen a kol. *Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. 175 s. ISBN 80-247-0636-9.
7. HORÁK, L., SKŘIČKA, T. *Paliativní léčba rakoviny konečníku*. 1. vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2008. 180 s. ISBN 978-80-86703-27-5.
8. JABLONSKÁ, M. et al. *Kolorektální karcinom: časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada, 2000. 455 s. ISBN 80-7169-777-X.
9. KALA, Z. Kolorektální karcinom. *Onkologická péče* [online]. Prosinec 2008 [cit. 2009-12-31]. Dostupné na WWW: <http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/_OnkoPece/4_08/2008_4.pdf>. ISSN 1802-7407.
10. KLENER, P. *Klinická onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002. 686 s. ISBN 80-7262 -151-3.
11. KLENER, P. et al. *Propedeutika ve vnitřním lékařství*. 3. přeprac. vyd. Praha: Galén, 2009. 324 s. ISBN 978-80-7262-643-4.

12. MAŘATKA, Z. et al. *Gastroenterologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1999. 490 s. ISBN 80-7184-561-2.
13. NOVOTNÝ, J., VÍTEK, P., PETRUŽELKA, L. *Klinická a radiační onkologie pro praxi*. 1. vyd. Praha: Triton, 2005. 380 s. ISBN 80-7254-736-4.
14. SPURNÝ, V., ADÁMKOVÁ-KRÁKOROVÁ, D. et al. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta. In *XI. Jihočeské onkologické dny: Zámecká jízdárna zámku Český Krumlov 14.10.-16.10. 2004*. 1. vyd. 2004. ISBN 80-239-3557-7. S. 74.
15. ŠLAMPÁ, P., PETERA, J. et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
16. ŠLAMPÁ, P., SOUMAROVÁ, R. et al. *Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005. 167 s. ISBN 80-7262-276-5.
17. VYSLOUŽIL, K. *Komplexní léčba nádorů rekta*. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8.
18. VYZULA, R., ŽALOUDÍK J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2007. 287 s. ISBN 978-80-7345-140-0.
19. ZÁMEČNÍK, J. *Radioterapie: Učeb. pro stř. zdrav. šk., stud. obor radiol. laborant*. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1990. 476 s. ISBN 80-201-0051-2.
20. ZEMAN, M. et al. *Speciální chirurgie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2004. 575 s. ISBN 80-7262-260-9.

Seznam použitých zkratk

FU	fluorouracil
CDK	cyklin dependentní kinázy
CEA	karcinoembryonální antigen
CT	výpočetní tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	receptory epidermálního růstového faktoru
CHRT	chemoradioterapie
CHT	chemoterapie
IORT	intraoperační metoda radioterapie
LDR	nízký dávkový příkon
MR	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
RT	radioterapie
st. stupeň	
TNM	klasifikace maligních nádorů (tumor nodi metastasis)
TRUS	transrektální ultrasonografie
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
CA 19-9	karcinoembryonální antigen

Seznam grafů a tabulek

Graf 1 Porovnání neoadjuvantní a adjuvantní RT	29
Graf 2 Klinická stadia onemocnění u RT	30
Graf 3 Toxicita u pacientů po léčbě RT	31
Graf 4 Pozdní změny po léčbě RT	32
Graf 5 Porovnání neoadjuvantní a adjuvantní CHRT	33
Graf 6 Klinická stadia onemocnění u pacientů po léčbě CHRT	34
Graf 7 Toxicita u pacientů po léčbě CHRT	35
Graf 8 Pozdní změny po léčbě CHRT	36
Graf 9 Srovnání neoadjuvantní a adjuvantní RT a CHRT	37
Graf 10 Srovnání klinického stadia u pacientů po léčbě RT a CHRT	38
Graf 11 Srovnání toxicity po léčbě RT a CHRT	39
Graf 12 Srovnání hematologické toxicity po léčbě RT a CHRT	39
Graf 13 Pozdní změny po léčbě RT a CHRT	40
Graf 14 Srovnání plánovaného dokončení léčby u RT a CHRT	40
Tab. 1 Klinická stadia a rozdělení podle TNM a Dukese	13
Tab. 2 Histologický grading	13
Tab. 3 Klinická stadia	30
Tab. 4 Normální hodnoty	31
Tab. 5 Patologické hodnoty v krevním obraze po léčbě RT	31
Tab. 6 Klinická stadia	34
Tab. 7 Patologické hodnoty krevního obrazu po léčbě CHRT	35