

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**ÚSTAV RADIOLOGICKÝCH METOD**

Katarína Hladová

**Terapia karcinómu rekta a anu**

Bakalárska práca

Vedúci práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2024

Prehlasujem, že som túto bakalársku prácu vypracovala samostatne a použila som len uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 19. apríla 2024

Katarína Hladová

-----

Podpis autora

*Týmto ďakujem MUDr. Yvone Klementovej za odborné vedenie, cenné rady a ochotu pri spracovaní tejto bakalárskej práce.*

# Anotácie

**Typ záverečnej práce:** Bakalárska práca

**Téma práce:** Karcinóm rekta a anu

**Názov práce:** Terapia karcinómu rekta a anu

**Názov práce v AJ:** Treatment of rectal and anal carcinoma

**Dátum zadania:** 2023-11-24

**Dátum odovzdania:** 2024-04-19

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotníckych, vied Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Hladová Katarína

**Vedúci práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Oponent práce:** MUDr. Michal Osika

**Abstrakt v SJ:** Táto prehľadová bakalárska práca sa zaoberá témou možností terapie karcinómu rekta a anu. Cieľom tejto práce je sumarizovať a prezentovať dohľadané poznatky o tejto problematike od rizikových faktorov a diagnostiky až po súčasne využívané liečebné postupy. Ďalej sú podrobnejšie rozobrané jednotlivé liečebné postupy a ich uplatnenie, výhody a nevýhody.

**Abstrakt v AJ:** This bachelor's thesis presents the topic of therapy options for cancer of the rectum and anus. The aim of this work is to summarize and introduce the obtained knowledge about this issue, from risk factors and diagnostics to currently used treatment procedures. Furthermore, individual treatment procedures and their application, advantages and disadvantages are discussed in more detail.

**Kľúčové slová v SJ:** karcinóm rekta, karcinóm anu, chirurgická liečba, rádioterapia, chemoterapia, konkomitantná rádiochemoterapia

**Kľúčové slová v AJ:** rectal carcinoma, anal carcinoma, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy, concomitant radiochemotherapy

**Rozsah:** 53 strán/ 1 príloha

# Obsah

ÚVOD.....	6
1. POPIS REŠERŠNEJ ČINNOSTI.....	8
2. ANATÓMIA .....	9
3. KARCINÓM REKTA.....	10
3.1 Epidemiológia.....	10
3.2 Rizikové faktory a prevencia .....	11
3.2.1 Screening kolorektálneho karcinomu.....	11
3.3 Diagnostika a TNM klasifikácia .....	12
3.4 Metódy terapie .....	17
3.4.1 Chirurgická liečba .....	18
3.4.2 Rádioterapia a konkomitantná chemorádioterapia .....	20
4. KARCINOM ANU .....	29
4.1 Epidemiológia.....	29
4.2 Rizikové faktory a prevencia .....	31
4.3 Diagnostika a TNM klasifikácia .....	32
4.4 Metódy terapie .....	36
4.4.1 Rádioterapia a konkomitantná chemorádioterapia .....	36
4.4.2 Ďalšie metódy liečby .....	41
5. ZÁVER.....	44
6. REFERENČNÝ ZOZNAM .....	46
7. ZOZNAM SKRATIEK .....	50
8. OBRAZOVÉ PRÍLOHY .....	51

# ÚVOD

Nádorové ochorenie rekta a anu je v súčasnosti veľmi aktuálnou témou. Rakovina konečníka je v Európskej únii pomerne často sa vyskytujúce ochorenie a jej incidencia rastie. V Českej republike sa rektálny karcinóm rovnako zaraďuje k častejším onkologickým ochoreniam (Pospíšil a Šlampa, 2020). Naopak karcinóm anu obsadzuje v miere incidencie omnoho nižšie miesta - čo vedie k tomu, že sa jeho problematike kladie o niečo menší dôraz, čo však vôbec neuberá na závažnosti tohto ochorenia (Islami et al., 2017). Obe tieto ochorenia sú veľmi závažné a vyžadujú adekvátnu pozornosť a starostlivú liečbu.

Problematika ochorení anorekta siaha až do staroveku. Už dávne spisy obsahovali prvé zmienky o možnostiach liečby hemoroidov, perianálnych fistulácií či rektálnych prelapsov. Egypťania sa opierali o liečivá v podobe klystýrov, čapíkov či masť obsahujúcich napríklad med, múku, či dokonca tuk z kozorožca. V starovekom Grécku pristupovali v terapii hemoroidov už aj k chirurgickým metódam, v prípade fistul využívali stent (Graney MJ a Graney CM, 1980). Čo sa týka rektálneho karcinomu, ten bol ešte v 18. storočí považovaný za nevyliciteľnú a nakoniec smrteľnú patológiu. Prvý, komu sa podarilo úspešne vyoperovať rektálny tumor bol Jacques Lisfranc v roku v roku 1826. Za ním nasledovali ešte mnohí ďalší priekupníci s úspešnými aj neúspešnými operačnými pokusmi. Tieto pokusy však sprevádzalo množstvo komplikácií, vysoká miera recidív (až 80%) a veľmi nízka miera prežitia. To viedlo k radikálnejším chirurgickým postupom pri rektálnej a análnej excízii. Napriek tomu mala chirurgická liečba karcinómu rekta stále veľa nedokonalostí (Hawkins et al., 2018).

Významnou a nepostrádateľnou súčasťou histórie liečby rakoviny konečníka a anu je samozrejme aj využitie rádioterapie (Affleck et al., 2022; Adam et al., 2010). Neustále zdokonaľovanie techniky, technologické pokroky a lepšie pochopenie biológie rakoviny viedlo spolu so zavedením neoadjuvantnej terapie k zlepšeniu lokálnej kontroly a výraznému downstagingu pri zachovaní zvierača a continuity čreva (Hawkins et al., 2018). Jednotlivé liečebné postupy sú podrobnejšie popísané nižšie.

Táto bakalárska práca sa zaoberá súčasnými trendmi využívanými v liečbe nádorov anorekta a prednáša základné liečebné postupy v ich terapii. Práca je primárne rozdelená na krátku úvodnú kapitolu stručne popisujúcu anatomické postavenie rekta a anu a 2 hlavné časti:

1. Prvá časť sa zaoberá problematikou karcinómu rekta, jeho etiológiou, diagnostikou a terapiou.
2. Druhá časť sumarizuje problematiku karcinómu anu, jeho etiológiu, diagnostiku a terapiu.

Cieľom tejto práce je sumarizovať dohľadané publikované poznatky týkajúce sa týchto tém a zodpovedať na otázky:

Aké liečebné modalitty sa dnes štandardne využívajú v liečbe týchto onemocnení?

Aké sú výhody a nevýhody jednotlivých modalít a aké sú možnosti optimalizácie liečby?

Aké sú nežiadúce účinky spojené s liečbou?

# 1. POPIS REŠERŠNEJ ČINNOSTI

Pri vyhľadávaní jednotlivých zdrojov bol použitý štandardný postup rešeršnej činnosti s využitím kľúčových pojmov. Vyhľadávacím jazykom bola slovenčina, čeština a angličtina. V rámci rešerše boli použité tieto kľúčové slová: karcinóm rekta, rádiochemoterapia, nádory, karcinóm anu, onkológia, rectal carcinoma, radiochemotherapy, tumors, anal carcinoma, oncology. Pre vyhľadávanie článkov a odborných publikácií boli použité nasledujúce databázy: PubMed, Google Scholar, EBSCO, ScienceDirect a knihovna Lekárskej fakulty a Fakulty zdravotníckych vied UPOL. Duplicitné články a články ktoré nespĺňali vyhľadávacie kritéria boli vyradené. Dohromady bolo nájdených 261 zdrojov – pre potreby tejto práce ich bolo použitých 26.

Pri písaní tejto práce boli využité nasledujúce materiály a publikácie:

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. IHNÁT, Peter. *Karcinom rekta: od diagnózy po multidisciplinárni léčbu*. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3219-5.
3. POSPÍŠIL, Petr a Pavel ŠLAMPA. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu rekta. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(Suppl 1), 38-47 [cit. 2024-02-21]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko2020S38
4. VÍTEK, Pavel a Jan NOVOTNÝ, 2015. Karcinom anu. *Onkologie*. 9(6), 268-271. ISSN 1803-5345.



## 2. ANATÓMIA

Konečník (lat. rectum) je z pohľadu anatómie súčasťou hrubého čreva, konkrétne jeho koncovým úsekom. Je uložený v malej panve a nasleduje za esovitou kľúčkou (colon sigmoideum) vo výške S2-S3 (Čihák, 2013). Tvorí terminálny úsek tráviacej trubice. Presná hranica medzi tračníkom a konečníkom však nebola presne definovaná (Ihnát, 2021). Konečník je dlhý asi 12-16 cm a bez náplne dosahuje šírku asi 4 cm. Rektum delíme na dve hlavné časti, a to kraniálne uložený širší úsek ampulla recti, dlhý asi 10-12 cm a od neho kaudálne uložený užší úsek canalis analis (análny kanál), ktorý je dlhý asi 2,5-3,8 cm a je zakončený ritným otvorom (anus) (Čihák, 2013). Z praktického hľadiska členíme rektum na rovnako dlhé (4cm) tretinové úseky - orálnu, strednú s aborálnu tretinu. Takéto segmentové členenie rekta sa bohato uplatňuje v klinickej praxi, pretože pre jednotlivé tretiny rekta sú prínosné odlišné liečebné postupy (Ihnát, 2021).

Sliznica rekta sa od sliznice colonu vzhľadom či farbou výrazne nelíši. Narozdiel od ampulárnej časti, kde sú slizničné riasy orientované priečne, sú v análnom kanáli riasy orientované pozdĺžne. Medzi týmito dvoma úsekmi sa nachádza linea anorectalis, ktorá tvorí na sliznici nenápadnú hranicu. Slizničný epitel rekta je jednovrstvový cylindrický, pozdĺž canalis analis postupne prechádza na cylindrický viacvrstvový až vrstevnatý dlaždicový. (Čihák, 2013). Nezrohovatený dlaždicový epitel potom v análnom otvore prechádza v zrohovatený (Adam et al., 2010). Práve tento dlaždicový epitel tvorí spravidla podklad pre spinocelulárny análny karcinom (Meyer a Kachnic, 2019).

Análny kanál siaha od anorektálneho spojenia po análny okraj (Glynne-Jones et al., 2014). Svalovinu análneho kanála tvorí vnútorný zvierač (m.sphincter ani internus) a zvierač vonkajší (m. sphincter ani externus). Zvierače sa spolu so svalovým dnom panvy podieľajú na defekácii (Čihák, 2013). Análny kanál je u mužov dlhší ako u žien (Meyer a Kachnic, 2019). Vývod análneho otvoru je ukončený ritným otvorom - anom (Čihák, 2013). Análny otvor bezprostredne obklopuje análny okraj, ktorý tvorí pigmentovaná koža siahajúci laterálne do polomeru 5 cm (Rao et al., 2021). Hranica medzi análnym kanálom a análnym okrajom predstavuje prechod sliznice a kože (Adam et al., 2010).

### 3. KARCINÓM REKTA

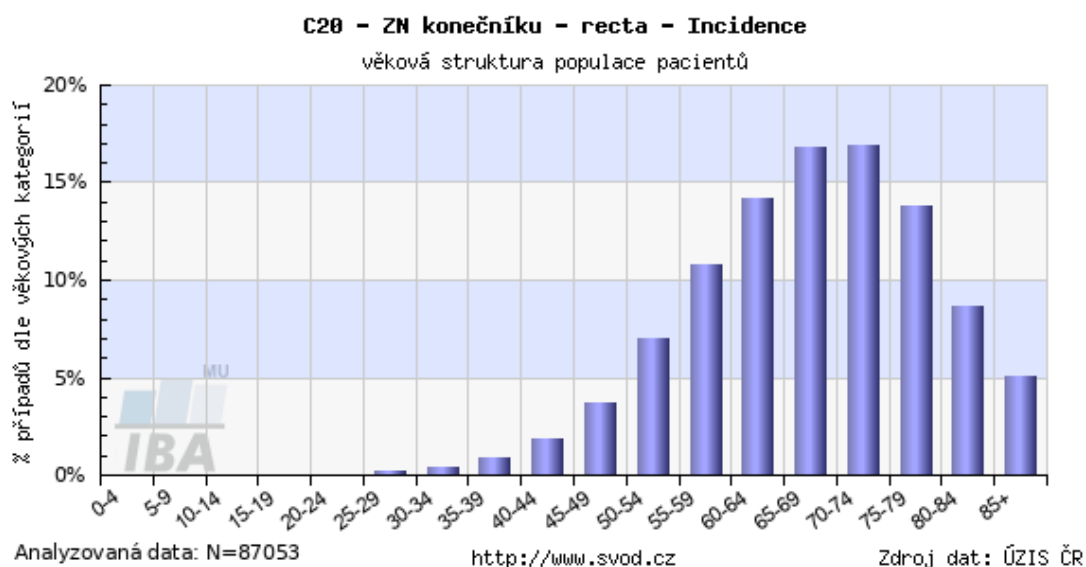
Karcinóm rekta sa spolu s karcinómom hrubého čreva zaraďuje pod kolektívny názov kolorektálny karcinóm. Rakovina konečníka predstavuje približne 35 % celkového počtu kolorektálnych karcinómov a predstavuje značný zdravotný problém (Papaccio et al., 2020).

U kolorektálneho karcinomu rozlišujeme 4 typy: hereditárny, familiárny, sporadický karcinóm a karcinóm na podklade idiopatického črevného zápalu (Ihnát, 2021).

#### 3.1 Epidemiológia

Rakovina konečníka je v Európskej únii pomerne často sa vyskytujúce ochorenie s narastajúcim trendom incidencie. V EÚ dosahovala incidencia v roku 2017 hodnotu ~ 125 000 prípadov ročne, čo predstavuje približne 15 – 25 prípadov/100 000 obyvateľov za rok a u oboch pohlaví sa v týchto číslach očakáva v najbližších rokoch nárast (Glynne-Jones et al., 2017). V ČR je rektálny karcinóm na prvých miestach s nárastom 2200 nových prípadov ročne (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Medián veku pri diagnóze je ~70 rokov (svod.cz). Karcinóm rekta predstavuje asi 35 % z celkového výskytu rakoviny hrubého čreva a konečníka. Hoci sa karcinóm rekta zaraďuje spolu s karcinómom hrubého čreva pod kolektívny názov kolorektálny karcinóm, čiastočne sa líšia svojou etiológiou a niektorými rizikovými faktormi (Glynne-Jones et al., 2017).



**Obrázok 1: Veková štruktúra pacientov so ZN rekta za obdobie 1977 - 2021**

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

## 3.2 Rizikové faktory a prevencia

Vysoká miera incidencie rakoviny kolorekta a kolorektálny karcinóm súvisí so súčasným trendom nezdravého životného štýlu a zlou životosprávou a dosahuje úroveň civilizačného ochorenia. Za vznik karcinómu sú zodpovedné aj mutácie v onkogénoch a tumor supresorových genoch, hyperproliferácia epitelu a maligná transformácia epitelových buniek, čo je dlhodobý mnohostupňový proces trvajúci až 7 až 10 rokov. Vývoju kolorektálneho karcinómu väčšinou predchádza adenóm so zvyšujúcim sa stupňom dysplázie. Na vzniku karcinómu rekta sa podieľa viacero endogenných a exogenných rizikových faktorov. K endogenným faktorom radíme všetky hereditárne mutácie v genóme buniek. K exogenným rizikovým faktorom patria kancerogény, pôsobiace na genetickú výbavu zvonku. U kolorektálneho karcinómu tam zaraďujeme v prvom rade nezdravú životosprávu (Ihnát, 2021).

Vysoká fyzická aktivita a vysoký príjem vlákniny, rýb, orechov, mliečnych výrobkov a ovocia a zeleniny sú spojené s nižším rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu, zatiaľ čo vysoký index telesnej hmotnosti (BMI) a obvod pásu, fajčenie, konzumácia alkoholu a príjem červeného a spracovaného mäsa súvisí s vyšším rizikom vzniku rakoviny (Aleksandrova et al., 2014).

### 3.2.1 Screening kolorektálneho karcinómu

Kolorektálny karcinóm je často diagnostikovaný až v pokročilom štádiu, čo komplikuje liečbu a zhoršuje prognózu. Preto sa kladie veľký dôraz na skoré odhalenie tejto malignity, čomu napomáha vyšetrenie na okultné krvácanie formou screeningu ako sekundárna prevencia (Adam et al., 2010). Primárnym cieľom vyšetrenia je skorý záchyt pokročilých adenómov a karcinómov v kolorektálnej oblasti. V ČR je screening doporučený po dovŕšení 50. roka života (Ihnát, 2021).

U osôb s priemerným rizikom sa vo veku 50-54 rokov vykonáva 1-krát ročne formou testu na okultné krvácanie (Haemoccult) a pozostáva z vyšetrenia vzoriek 3 po sebe idúcich stolíc. Pozitívny výsledok je indikáciou ku doplňujúcej kolonoskopii. Po dovŕšení 55 rokov sa volí buď medzi vyšetrením Haemoccult každé dva roky, alebo kolonoskopiou každých desať rokov. Vyšetrenie je v ČR za splnenia podmienky absolvovania pravidelnej preventívnej prehliadky hradené poisťovňou. U osôb so zvýšeným rizikom (výskyt KRK v rodine) sa test na okultné krvácanie odporúča jedenkrát ročne už od veku 40 rokov (Adam et al., 2011).

### 3.3 Diagnostika a TNM klasifikácia

#### Fyzikálne a laboratórne vyšetrenie

Kolorektálne karcinómy sa spravidla manifestujú v závislosti na lokalizácii, rozsahu a štádiu ochorenia. K najčastejším klinickým príznakom patrí krvácanie, porucha priechodnosti či zmeny v defekácii. Ďalej sa môže objaviť zápcha, ileus a bolesť v závislosti na lokalizácii. K akútnym komplikáciám patrí obštrukcia a perforácia čreva. Pre rakovinové ochorenie rekta je typická prítomnosť krvi či hlienu v stolici a tenesmus. Nádorové postihnutie rekta ovplyvňuje tonus svaloviny, čo môže byť sprevádzané neočakávaným odchodom stolice pri uvoľňovaní plynu (Adam et al., 2010).

Pre liečbu, rovnako ako pre prognózu je dôležité presné určenie štádia rakoviny konečníka. Podstatou správnej diagnostiky karcinomu je vhodná voľba a využitie diagnostických modalít (Ihnát, 2021).

Pri posudzovaní pacienta je dôležitá anamnéza so zameraním na rodinný výskyt malignít gastrointestinálneho traktu, výskyt polypov či iných ochorení. Z pohľadu subjektívnych komplikácií sa kladie dôraz na charakter stolice, úbytok hmotnosti, malnutrícia, bolesť, poruchy pasáže a defekácie, stopy krvi v stolici či horúčky. Podstatou úvodnej diagnostiky a stagingu je spravidla súbor diagnostických postupov, ktoré zahŕňajú fyzikálne vyšetrenie, rektoskopiu, kolonoskopiu. Fyzikálnym vyšetrením sa sleduje bolestivá palpácia brucha, hmatná rezistencia v bruchu či znížený tonus (Adam et al., 2010). Dôležitou súčasťou je aj vyšetrenie DRE (digital rectal examination), čo sa vykonáva endoskopicky per rectum. Ďalej sa vyšetruje krvný obraz, sérový karcinoembryonálny antigén (CEA) a test funkcie pečene a obličiek na posúdenie funkčného stavu (Glynne-Jones et al., 2017).

Fyzikálne vyšetrenie a anamnéza pomôžu zhodnotiť celkový zdravotný stav pacienta, zistiť dĺžku trvania symptómov, prípadný úbytok na váhe, zmeny vo funkčnosti anorekta a vyprázdňovania stolice. Pri vyšetrení per rektum sa sleduje hlavne hĺbka a lokalizácia uloženia karcinomu, jeho vzťah k okolitým štruktúram, prípadná obštrukcia v lumen konečníka spôsobená nádorom a funkčnosť análnych zvieračov. Funkčné vyšetrenie anorekta nie je v diagnostickom procese štandardom ale slúži ako doplnkové vyšetrenie u pacientov s nízko uloženým tumorom v prípade, ak sa rozhoduje o sfinkter-šetriacom výkone (Ihnát, 2021).

Prednosťou kolonoskopie je zase priama vizualizácia lumen kolorekta, možnosť odberu vzorku či možnosť vykonania prípadného terapeutického zásahu. Kolonoskopia je zároveň súčasťou screeningového programu u kolorektálneho karcinomu s cieľom záchytu skorých štádií karcinomu (Ihnát, 2021).

Diagnóza je ďalej založená na endoskopii s biopsiou na potvrdenie histopatológie. Nádory s distálnym rozšírením do  $\leq 15$  cm od análneho okraja (merané rigidnou sigmoidoskopiou) sú klasifikované ako rektálne a nádory lokalizované proximálnejšie ako nádory hrubého čreva. Podľa lokalizácie vzhľadom k análnemu otvoru sú nádory kategorizované ako nízke (do 5 cm), stredné (od  $> 5$  do 10 cm) alebo vysoké (od  $> 10$  do 15 cm) (Glynne-Jones et al., 2017).

V neposlednom rade patrí k diagnostickým postupom aj laboratórne a histologické vyšetrenie. Laboratórne vyšetrenie bioptických vzoriek odobratých pri kolonoskopii či rektoskopii ponúkajú dôležité informácie o nádore a prispievajú tiež v stagingu karcinomu. Predmetom skúmania týchto laboratórnych vyšetrení je napríklad stanovenie nádorových markerov či karcinoembryonálneho antigenu (CEA), ktorý je prítomný v nádorovom tkanive všetkých pacientov s karcinomom kolorekta (Ihnát, 2021).

### **Rádiologické zobrazovacie metódy**

Veľké uplatnenie má aj výpočetná tomografia CT a magnetická rezonancia panvy. K stanoveniu rozsahu tumoru sa štandardne využíva transrektálna ultrasonografia (TRUS) (Adam et al., 2010). Výpočetnú tomografiu (CT) možno využiť k včasnému záchytu karcinomu, k posúdeniu rozsahu infiltrácie steny rekta, k stagingu, k virtuálnej kolonoskopii či k hodnoteniu pooperačných stavov (Ihnát, 2021). Ďalej má počítačová tomografia dôležitú úlohu pri posúdení záťaže metastázami. Zhotovujú sa CT skeny hrudníka, brucha a panvy (Hawkins et al., 2018). Na detekciu vzdialených metastáz môže byť u niektorých pacientov užitočné aj PET vyšetrenie. Na počiatočné určenie štádia sa rutinne nepoužíva, ale v spojení s MR pečene a kontrastným CT sa môže PET-CT použiť na posúdenie príznakov spojených s vysokým rizikom metastáz (Glynne-Jones, 2017).

Hodnotenia týchto diagnostických postupov umožní popísať primárny nádor aj celkové nádorové ochorenie podľa štandardizovaných noriem. Dôkladná klasifikácia karcinomu je základom pre výber vhodnej liečby. Okrem iného poskytne informácie o prognóze ochorenia (Ihnát, 2021).

## **TNM klasifikácia, grading**

Karcinóm rekta možno klasifikovať na základe makroskopického vzhľadu, histopatologického typu, stupňa diferenciácie a štádia ochorenia. Klasifikácia podľa makroskopického vzhľadu má limitovaný klinický prínos - možno podľa nej odhadnúť riziko obštrukcie. Čo sa týka histopatologickej klasifikácie (typing), najčastejšie ide o adenokarcinóm, ktorý predstavuje 80-90% všetkých karcinómov. Stupeň diferenciácie nádorových buniek úzko súvisí so stupňom malignity a vyjadruje agresivitu nádoru, čo má výrazný dopad na určenie prognózy ochorenia. Tento typ klasifikácie sa označuje ako “grading” a rozlišujeme 4 základné stupne: od stupňa G1 (dobře diferencovaný) až po stupeň G4 (nediferencovaný). Čím je nádor menej diferencovaný, tým je malignejší. Klinicky najdôležitejší je “staging”, ktorý predstavuje štádium ochorenia a je dôležitým vodítkom pri voľbe liečebnej stratégie. (Ihnát, 2021).

Úvodný staging je založený na klasifikácii TNM, ktorá vyjadruje rozsah karcinomu a umožňuje presne stanoviť hĺbku invázie tumoru cez stenu rekta (cT), posúdiť prítomnosť metastatického postihnutia regionálnych lymfatických uzlín (cN) a zhodnotiť prítomnosť vzdialených metastáz (cM). Na základe TNM stagingu sú pacienti kategorizovaní do jednotlivých klinických štádií (Ihnát, 2021).

**Tabuľka 1: TNM klasifikácia kolorektálneho karcinómu:**

<b>T</b>	
Tx	nádor nemožno hodnotiť
T0	žiadny primárny nádor
Tis	Ca in situ, invázia do lamina propria mucosae
T1	invázia do submukózy
T2	invázia do muscularis propria
T3	invázia skrz muscularis propria
T4a	nádor prerastá na viscerálne peritoneum
T4b	nádor prerastá do okolitých orgánov
<b>N</b>	
Nx	postihnutie uzlín nemožno hodnotiť
N0	bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín
N1	Postihnutie 1-3 regionálnych LU
N1a	postihnutie 1 LU
N1b	2-3 LU
N2	postihnutie 4 a viac regionálnych LU
N2a	4-6 LU
N2b	7 a viac LU
<b>M</b>	
Mx	vzdialené metastázy nemožno hodnotiť
M0	bez vzdialených metastáz
M1	vzdialené metastázy
M1a	metastáza obmedzená na 1 orgán (pečeň, pľúca, neregionálna lymfatická uzlina)
M1b	metastázy vo viac ako 1 orgáne alebo postihnutie peritonea

Zdroj: Zavoral et al., 2013, s. 174

**Tabuľka 2: Klinické štádiá kolorektálneho karcinómu**

0	Tis, N0, M0
I	T1/2, N0, M0
II	T3/4, N0, M0
III	T1-4, N1/2, M0
IV	akékoľvek T, akékoľvek N, M1

Zdroj: Zavoral et al., 2013, s. 174

Regionálne uzliny spadajúce do oblasti rekta sú horné, stredné a dolné rektálne uzliny, dolné mezenterické, vnútorné ilické, mezorektálne, laterálne sakrálne, presakrálne a sakrálne promontoriálne uzliny (Sobin et al., 2009).

K stanoveniu štádia nádoru a uzlín sa preferuje MR, prípadne sa využíva endorektálny ultrazvuk. (Hawkins et al., 2018).

Zlatým štandardom zobrazovacích metód v stagingu rektálneho karcinómu je ale v súčasnosti magnetická rezonancia. Hlavnou výhodou MR je predovšetkým vysoký tkáňový kontrast medzi normálnym a patologicky zmeneným tkanivom v oblasti panvy. MR ďalej nezaťažuje pacienta ionizujúcim žiarením a nevyžaduje obzvlášť špeciálnu prípravu pred vyšetrením. T2-vážené high-resolution obrazy primárneho tumoru, mezorektálnej fascie a okolitých pánvových orgánov zaisťujú presnosť stagingu rektálneho karcinómu (Ihnát, 2021) a kvôli svojej precíznosti je preto MR veľmi užitočný a preferovaný nástroj na lokoregionálny staging a na správny výber pacientov na predoperačnú liečbu. MR pánve umožňuje rozdelenie pacientov podľa klinicky definovaných rizikových kategórií. Každá táto riziková kategória sa líši práve špecifickým najprínosnejším liečebným prístupom (Papaccio et al., 2020). Pre voľbu liečebnej stratégie je teda MR staging zásadný (Pospíši et al., 2020).

MR slúži okrem iného na definovanie vysokorizikových znakov u rektálneho karcinómu, a to - T3 s inváziou  $\geq 5$  mm (najmä tie, ktoré zahŕňajú alebo dosahujú menej ako 1 mm mezorektálnej fascie), T4, extra-murálnou vaskulárnou inváziou (EMVI), N2 a extramezorektálnym postihnutím uzlín. Ak sa u pacienta vyskytuje aspoň jeden z týchto znakov, hovoríme o lokálne pokročilom karcinóme (LARC). U týchto pacientov sú podstatne častejšie systémové recidívy (Papaccio et al., 2020).



Prednosťou endosonografického vyšetrenia je zase jeho rýchlosť (výsledky dostupné ihneď), minimálna invazivita, opakovateľnosť a ekonomická nenáročnosť. Využitelnosť endorektálneho ultrazvuku je však limitovaná u pacientov so stenotizujúcim či lokálne pokročilým nádorom. Najväčší prínos tak ultrazvuk nachádza u pacientov so skoršími štádiami rektálneho karcinomu (T1-T2) (Ihnát, 2021). Pri lokálne pokročilom karcinóme konečníka (LARC) už endorektálny ultrazvuk (ERUS) nie je tak využitelný (Glynne-Jones et al., 2017).

### **3.4 Metódy terapie**

S alarmujúcim nárastom incidencie rakoviny konečníka sa kladie veľká pozornosť na optimalizáciu terapie a správnu voľbu liečebnej metódy. Celkovo sa onkologická liečba karcinomu za posledné desaťročia výrazne zlepšila, čo viedlo aj k priaznivejším výsledkom u pacientov s týmto ochorením (Affleck et al., 2022). Vývoj liečby rakoviny konečníka prešiel už dlhú cestu, čo je samozrejme spojené so zdokonaľovaním techník a technologickým pokrokom. Liečba karcinomu rekta je v súčasnosti spravidla multidisciplinárna a zahŕňa predovšetkým chirurgickú liečbu, rádioterapiu aj chemoterapiu. Každá z týchto liečebných stratégií so sebou nesie mnoho komplikácií a nepriaznivých vedľajších účinkov. V dnešnej dobe sa ako efektívnejšia uplatnila kombinácia týchto modalít s cieľom optimalizácie výsledkov liečby (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Pravidelných diskusií o jednotlivých pacientov a liečebných postupov sa zúčastňuje špecializovaný multidisciplinárny tím odborníkov - rádiológov, chirurgov, radiačných onkológov a patológov (Glynne-Jones et al., 2017).

Pri plánovaní terapie onkologických malignít stoja lekári vždy pred otázkou, ktorú liečebnú stratégiu zvoliť, aby bola pre konkrétneho pacienta v danom štádiu rakoviny čo najvhodnejšia a najefektívnejšia (Adam et al., 2011). Pri voľbe vhodnej liečebnej modality sú okrem T a N štádií relevantné aj ďalšie faktory, ako je EMVI (extramurálna venózna invázia, vyjadrujúca agresivitu nádora), postihnutie MRF (mezorektálnej fascie), vzdialenosť od anu a análnych zvieračov, veľkosť mezorekta a individuálne charakteristiky pacienta. Dôležité je brať v úvahu aj preferencie pacienta (Glynne-Jones et al., 2017).

Väčšina smerníc pre klinickú prax dnes odporúča pri rakovine konečníka po klinickom stagiungu selektívny prístup. U pacientov s nízkym rizikom môže byť prioritou chirurgický zákrok. U pacientov, u ktorých boli na základe MR vyšetrenia preukázané vysoko rizikové

znaky (extramurálna vaskulárna invázia, viacnásobné postihnutie uzlín či pokročilé štádiá nádorov invadujúcich do mezorektálnej fascie) sa skôr odporúča klásť dôraz na intenzívnejší predoperačný prístup, ktorý môže okrem štandardnej predoperačnej krátkodobej rádiácie či dlhodobejšej chemorádiácie zahŕňať neoadjuvantnú chemoterapiu, umožňujúcu napríklad aj skoršiu liečbu mikrometáz (Papaccio et al., 2020).

Liečba nádoru rekta je komplexná - zásadnú metódu kuratívnej liečby predstavuje radikálny chirurgický výkon. U nádorov T3, T4, nádorov s pozitívnymi lymfatickými uzlinami a u neresekabilných tumorov má dôležité miesto predoperačné ožarovanie (neoadjuvantná rádioterapia) s cieľom zmenšenia objemu nádoru a redukcie metastáz. Najlepšie liečebné výsledky prináša konkomitantná neoadjuvantná chemorádioterapia (Šlampa et al., 2005).

Dôležitou úlohou adjuvantnej, teda pooperačnej liečby je zase podobne odstránenie neoperovateľných mikrometáz (Pospíšil a Šlampa, 2020).

### **3.4.1 Chirurgická liečba**

Roky bola zlatým štandardom a základom modernej chirurgie rakoviny konečníka abdominoperineálna resekcia - APR (Hawkins et al., 2018). Dnes je hlavným predstaviteľom chirurgickej liečby u rektálneho karcinomu totálna mezorektálna excízia (TME). Pred príchodom TME nebola operácia rektálneho karcinomu štandardizovaná a výskyt lokálnych relapsov v oblasti panvy bol pomerne častý. Zavedením totálnej mezorektálnej excízie (TME) sa podarilo znížiť mieru lokálnych relapsov na menej ako 5% - bola tak významným krokom k zlepšeniu lokálnej kontroly tumoru (Papaccio et al., 2020).

TME je súčasne štandardne využívanou liečebnou metódou a podstatou chirurgickej kuratívnej liečby u lokálne pokročilého rektálneho karcinómu (LARC). Prevádza sa ideálne s cieľom R0 resekcie - tzn. radikálne odstránenie tumoru s negatívnymi resekčnými okrajmi, teda okraje neobsahujú nádorové bunky. Snahou chirurgov je udržanie onkologicky bezpečného okraja za súčasného zachovania zvierača. Správnym prevedením TME s R0 resekciou sa odstráni mezorektálne tkanivo obsahujúce všetky perirektálne lymfatické uzliny a zabezpečí sa lokálna kontrola tumoru. Dôraz sa kladie predovšetkým na obvodový okraj CRM (circumferential resection margin), ktorý by mal byť väčší ako 2mm, u distálnych okrajov (DRM) sú čísla menej jednoznačné, hranica sa pohybuje okolo  $\approx 1$ cm (Affleck et al., 2022).

V prípade resekovateľných nádorov by štandardná TME s R0 resekciou mala dosiahnuť kuratívnu resekciu. Downstaging/downsizing nie je na dosiahnutie tohto cieľa potrebný (Glynne-Jones et al., 2017). V súčasnosti sa ako alternatíva laparoskopického TME skúma aj metóda taTME (transanal TME), ktorá by mala transanálnym prístupom uľahčiť prístup k distálnemu rektu (Lirici a Hüscher, 2016).

TME je metódou voľby u pokročilejších nádorov až do cT2-c/T3a/b. Cieľom je starostlivé odstránenie všetkého mezorektálneho tuku vrátane všetkých lymfatických uzlín. Táto metóda sa volí z dôvodu vyššieho rizika recidívy a vyššieho rizika postihnutia mezorektálnych lymfatických uzlín. Vykonáva sa za predpokladu vysokej kvality mezorektálnej resekcie (R0). V ostatných prípadoch sa pred TME odporúča predoperačná SCPRT (5 x 5 Gy) alebo CRT (Glynne-Jones et al., 2017).

Aj keď je TME súčasne štandardne využívanou metódou v terapii lokalizovaného rektálneho karcinómu (LARC), pre nádory nižšieho stupňa rektálneho karcinómu (<T2, N0) sa presadzujú aj alternatívne chirurgické stratégie s cieľom zachovania orgánov (Glynne-Jones et al., 2017). Radikálny operačný výkon TME je totiž relatívne zaťažený operačnou morbiditou (inkontinencia stolice, sexuálna dysfunkcia či kolostomia) a potenciálnymi komplikáciami, obmedzujúcimi kvalitu života (Pospíšil a Šlampa, 2020). Ako najvhodnejšia modalita pre včasné karcinómy (cT1N0) s nízkym stupňom diferencácie (G1/G2) sú šetrnejšie lokálne excízne postupy, ako je TEM (transanálna endoskopická mikrochirurgia). V zriedkavých situáciách môže byť lokálna excízia možnosťou aj u pacientov s nádorom cT1 alebo u starších alebo krehkých pacientov s vysokým chirurgickým rizikom. Výraznou prednosťou TEM je nižšia agresivita a zachovanie anorektálnej funkcie. Prípadne sa ako alternatíva k lokálnej excízii môže použiť aj lokálna RT (brachyterapia alebo kontaktná terapia – Papillonova technika) - samostatne alebo v kombinácii s CRT. (Glynne-Jones et al., 2017).

Randomizovaná štúdia TREC, ktorá v rokoch 2012-2014 sledovala 55 pacientov v počiatočných štádiách (T2 alebo nižšie) rektálneho karcinómu náhodne priradených k radikálnej totálnej excízii TME alebo ku krátkodobej rádioterapii nasledovanej transanálnym endoskopickým mikrochirurgickým zákrokom (TEM) preukázala, že krátkodobé ožiarenie pacientov s následným šetrnejším TEM viedlo k vyššej úrovni zachovania orgánov s relatívne nízkou morbiditou a priaznivejšími výsledkami čo sa týka kvality života v porovnaní so samostatným TME. Na presnejšie hodnotenie výsledkov je však potrebné ďalšie hodnotenie a

väčšie randomizované štúdie, ako napríklad stále prebiehajúca štúdia STAR-TREC (Bach et al., 2021).

Približne v rovnakom čase, ako sa u pacientov s LARC presadzovala TME sa niektoré štúdie začali zaoberať skúmaním predoperačných intenzifikovaných prístupov kombinujúcich rôzne chemoterapeutické látky a rôzne schémy RT. (Papaccio et al., 2020).

### **3.4.2 Rádioterapia a konkomitantná chemorádioterapia**

#### **Rádioterapia**

Rádioterapia patrí k základným liečebným modalitám nádorových ochorení a v liečbe zhubného nádoru rekta má kľúčové postavenie. Žiarenie spočiatku slúžilo ako tzv. “záchranná metóda” pri vysokej morbidite spojenej s chirurgickými postupmi. V súčasnosti je už viacerými štúdiami objasnené, že ožarovanie použité ako doplnok k chirurgickému zákroku úspešne znižuje mieru lokálnych recidív (Affleck et al., 2022).

Zdrojom žiarenia pri ožarovaní je lineárny urýchľovač, s napätím približne 18-20 MV (Šlampa a Petera, 2007). Pacient leží počas ožarovania na bruchu v prone pozícii, s rukami podloženými pod hlavou, prípadne na chrbte v závislosti od umiestnenia nádoru. Čo sa týka prípravy pacienta na ožarovanie, mal by mať dostatočne naplnený močový mechúr (Novotný et al., 2016). Tieto podmienky pomáhajú k vysunutiu tenkého čreva z oblasti malej panvy, ktorá tvorí cieľový objem (Šlampa et al., 2005).

Ožarovacia technika sa volí podľa veľkosti cieľového objemu a umiestnenia tumoru. V minulosti sa využívala BOX technika alebo kombinácia troch konvergentných polí (Šlampa a Petera, 2007). Dnes je v popredí u rektálneho karcinómu konformná rádioterapia s modulovanou intenzitou, tzv. IMRT, či technika VMAT, ktoré umožní chrániť kritické orgány - predovšetkým črevá a močový mechúr. Ich použitie môže byť veľmi prospešné pri minimalizácii dávky ožarovania zdravých tkanív a maximalizácii dávky aplikovanej na nádorovú oblasť. Pri liečbe karcinómu rekta sa tieto techniky často využívajú neoadjuvantne, teda pred operáciou, na zmenšenie veľkosti nádoru a zlepšenie možností chirurgického odstránenia. Taktiež sa môžu použiť aj adjuvantne, po operácii, na zmiernenie rizika recidívy nádoru. (Novotný et al., 2016).

Čo sa týka veľkostí radiačných polí pre jednotlivé T a N štádiá, existujú podrobné odporúčania v závislosti od lokalizácie v rektu, väčšinou sa však uplatňuje konsenzus

odborníkov. Pre pacientov s pokročilými nádormi u ktorých nie je plánovaná operácia budú vhodnejšie polia široko zahŕňajúce uzlové oblasti, u skorých štádií sa volia menšie objemy (Glynne-Jones et al., 2017).

Vonkajšie ožarovanie je indikované pacientom so zhubným tumorom rekta s proximálnou hranicou asi 20-25 cm od análneho otvoru. Ide o tumory so spádovou lymfatickou oblasťou v panve, ktoré možno ožarovať v 1 cieľovom objeme (Richter et al., 2013). Nie pre každého pacienta s nádorom konečníka štádia II a III však musí byť RT prospešná. U nádorov orálneho rekta a u niektorých nádoroch stredného rekta preukázalo ožarovanie minimálny efekt a potenciálne riziká a vedľajšie účinky spojené s ožarovaním prevažujú prínos RT.

Prínos RT v liečbe nádoru konečníka je predovšetkým v redukcii lokálnych recidív a zlepšenie lokálnej kontroly. Obecne sa rozlišuje rádioterapia neoadjuvantná, adjuvantná, v krátkom či dlhom kurze. V prípade karcinómu rekta predstavuje neoadjuvantná RT ožarovanie pred chirurgickým zákrokom a adjuvantná zase ožarovanie po operácii (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Na druhej strane cieľom predoperačného ožarovania je zmenšenie nádoru (downsizing, downstaging) a teda dosiahnutie operability pred samotným chirurgickým liečebným výkonom. Tento prístup sa využíva často (Adam et al., 2011). Podávanie ožarovania predoperačne v porovnaní s pooperačnou liečbou prináša významne priaznivejšie výsledky z hľadiska lokálnej kontroly aj nižšej toxicity (Pospíšil a Šlampa, 2020).

### **Konkomitantná CHRT**

Neoadjuvantná rádioterapia je často kombinovaná súčasne s chemoterapiou, čo umožní zníženie rizika prípadných vzdialených metastáz a zvýši účinnosť liečby. Tento prístup sa označuje ako “konkomitantná chemorádioterapia”. Primárnym cieľom súčasného podávania chemoterapeutík spolu s RT je zvýšenie účinku ožarovania - potenciácia RT. U lokálne pokročilého karcinómu rekta sa táto stratégia preukázala ako významne účinná a je preto v liečbe LARC metódou voľby (Adam et al., 2011; Pospíšil a Šlampa, 2020).

Totálna neoadjuvantná terapia (TNT) je komplexnejší prístup využitia ožarovania v spojení s chemoterapiou, ktorý kladie v snahe optimalizovať výsledky liečby dôraz na systémovú liečbu ako súčasť predoperačného liečebného režimu so zacielením na mikrometastázy. TNT sa preukázala ako účinná a u väčšiny pacientov vedie k významnému zmenšeniu tumoru. Až u 15-27% bola dokonca dosiahnutá kompletná patologická odpoveď

(Pospíšil a Šlampa, 2020), čo vedie k medicínskej otázke, či by TNT dokázala svojim účinkom ušetriť pacientov od zatiaľ štandardného chirurgického zákroku (Papaccio et al., 2020). Podkladom k tejto otázke je, či by upustenie od operácie u vybraných pacientov s LARC, ktorí dosiahli cCR (clinical complete response) už po TNT, mohlo obmedziť dlhodobé funkčné problémy vyplývajúce z komplikácií spojených s rektálnym chirurgickým zákrokom, čo by významne zlepšilo kvalitu života. Na posúdenie tejto stratégie je však potrebné väčšie množstvo údajov a dlhodobejšie výsledky (Affleck et al., 2022).

Bolo preukázané, že podanie TNT priaznivo pôsobí na patologickú odpoveď nádoru (pCR). U pacientov, ktorí obdržali TNT sa úplné vymiznutie všetkých nádorových buniek v chirurgickej vzorke (úplná patologická odpoveď alebo pCR) pozorovalo až u 25 % pacientov, v porovnaní s 12 % pacientov, ktorí dostávali konvenčnú predoperačnú CRT (Papaccio, 2020, s. 2). Vyššie hodnoty pCR sú spojené s vyššou mierou zachovania orgánu (Affleck, 2022, s. 230). Tieto pozorovania viedli k názoru, že sa v niektorých prípadoch možno úplne vyhnúť operačnému zákroku (Papaccio, 2020, s. 2).

Randomizovaná štúdia fázy 2 nemeckej skupiny (CAO/ARO/AIO-12) ďalej hodnotila aj účinok predoperačnej CHRT oproti pooperačnej. Z hľadiska celkového prežitia (OS) a prežívania bez progresie (DFS) sa nepozorovali výraznejšie rozdiely. Rovnako sa výsledky veľmi nelíšili ani v miere vzdialených metastáz. U predoperačnej liečby bol však preukázaný nižší výskyt lokálnych recidív, lepšia perioperačná kompliance a nižšia toxicita (Affleck et al., 2022). Okrem tejto nemeckej štúdie sa rovnakou otázkou zaoberalo mnoho ďalších štúdií. Ako chemoterapeutiká v rámci CHRT sa používal 5-fluorouracilu (kontinuálna infúzia po celú dobu RT), kapecitabin v perorálnej forme či oxaliplatina. Pridanie oxaliplatiny nevedlo k významnejšiemu zlepšeniu účinku CHRT, na druhej strane bola však detekovaná zvýšená toxicita, preto sa do režimu CHRT neodporúča. Stále však chýbajú dlhodobejšie výsledky (Richter et al., 2013).

### **Indikácie k neoadjuvantnej CHRT**

To, či bude pacient indikovaný k primárnemu chirurgickému zákroku alebo si vyžaduje neoadjuvantnú liečbu je postavené predovšetkým na stanovení štádia rakoviny. Podľa dohody sa pri tumoroch skorých nízko rizikových klinických štádií I (cT1–2, N0, M0) bez postihnutia uzlín a dokonca aj skoré štádia T3 (cT3a) odporúča primárny chirurgický výkon bez neoadjuvantnej terapie (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Pri rozhodovaní o neoadjuvantnej terapii je dôležité poznať aj umiestnenie nádoru. V bežnej praxi sa rektum delí na tretiny. Z hľadiska lokalizácie sa rozlišujú nádory horného rekta a vyššie a nádory stredného a dolného rekta, uložené extraperitoneálne. U karcinómu lokalizovaného v hornej časti konečníka (>12 cm od análneho okraja) sa predoperačná krátkodobá RT, resp chemorádioterapia nepreukázala ako najprospešnejšia a odporúča sa skôr liečiť ju ako rakovinu hrubého čreva (Glynne-Jones et al., 2017). U väčšiny nádorov dolnej a strednej tretiny rekta klinického štádia T3 a/alebo N1 je však dnes aplikácia neoadjuvantnej RT či konkomitantnej chemorádioterapie (CHRT) pred radikálnym operačným zákrokom štandardom.

Ďalším významným faktorom je vzdialenosť tumoru od análneho okraja, kde sa horná hranica pohybuje okolo 15-16 cm, väčšinou sú však nádory rekta vo vzdialenosti do 10 cm od análneho okraja (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Možno teda zhrnúť, že neoadjuvantná rádioterapia sa odporúča u neresekabilných, resp. hranične resekabilných nádorov T3, T4, u nádorov s rizikovým okrajom resekcie zasahujúcim do mezorektálnej fascie alebo s lokálnym rozšírením na bočnú stenu panvy či krížovú kosť, čo odhalí MR. U menších nádorov nie je predoperačné ožarovanie nutnosťou (Adam et al., 2010; Glynne-Jones et al., 2017).

### **Dlhý / krátky režim**

V súčasnosti sú v praxi zavedené dve metódy podávania rádioterapie pred operáciou. Dlhý režim využívajúci konvenčnú frakcionáciu v kombinácii s chemoterapiou (CHRT) zaužívaný vo väčšine krajín zahŕňa normofrakcionované dlhodobé ožarovanie (45-50,4 Gy v 1,8-2 Gy denných frakciách počas 5-6 týždňov) v kombinácii s rádiosenzibilizačnou chemoterapiou (5-FU), po ktorej nasleduje chirurgický zákrok po 4-8 týždňoch (Affleck et al., 2022). Prednosťou tohto prístupu je včasné zacielenie na mikrometastatické ochorenie, ktoré je obzvlášť dôležité pri vysokorizikových LARC, lepšia znášanlivosť, kompliance liečby. (Papaccio et al., 2020). Ďalej táto metóda vedie k zmenšeniu nádoru, potenciálne uľahčeniu R0 resekcie a zníženiu miery recidívy - lokálne aj vzdialene. Po 6–8 týždňoch, čo je priestor na odpoveď nádoru na terapiu, pristúpi väčšina pacientov k operácii (Hawkins et al., 2018). Druhý modernejší režim predstavuje akcelerovaný režim 5 x 5 Gy / týždeň (25 Gy) počas 5 dní, s chirurgickým zákrokom do 1 týždňa (Affleck et al., 2022).

Na základe TNM klasifikácie nemožno úplne presne stanoviť, ktoré podstupne T a N vyžadujú SCPRT alebo CRT (Glynne-Jones et al., 2017). Oba spôsoby majú za cieľ

zmenšenie nádoru a redukciu lokálnych recidív. Niekoľko štúdií porovnávalo účinnosť týchto dvoch režimov. Výsledky oboch prístupov sú porovnateľné a nezistili sa žiadne signifikantné rozdiely v miere lokálnych recidív, miere celkového prežitia, prežitia bez progresie ani v neskorej toxicite. Možno teda skonštatovať, že sú tieto postupy z hľadiska efektivity rovnocenné. Z pohľadu preferencie je v strednej a južnej Európe zaužívaný skôr dlhý režim s chemorádioterapiou, v severozápadnej Európe a Škandinávii sa uplatňuje skôr akcelerovaný režim RT. Rovnako treba brať do úvahy aj individuálne charakteristiky konkrétneho pacienta, čo zahŕňa vek, celkový stav či prípadné komorbidity. U pacientov v horšom stave alebo pri kontraindikácii podania chemoterapie je indikovaný skôr krátky režim RT (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Veľmi súčasnou témou vo využití neoadjuvantnej chemorádioterapie sú aj dve nedávne randomizované štúdie - RAPIDO a PRODIGE 23, ktorých revolučné výsledky boli prezentované v roku 2020. Obe štúdie sa zaoberajú využitím totálnej neoadjuvantnej terapie u pacientov s LARC a navrhujú nový štandard liečby u týchto pacientov (Papaccio et al., 2020).

### ***Rapido (SCPRT nasledovaná chemoterapiou pred TME vs. predoperačná chemorádioterapia, TME a voliteľná AT pri LARC)***

Súbor pacientov v štúdií Rapido tvorili nemocní (vek 61 rokov) vybraní na základe povinného selektívneho MR panvy s vysoko rizikovým znakmi lokálne pokročilého tumoru. Títo pacienti boli randomizovane rozdelení do experimentálneho ramena (krátky cyklus RT - 5 Gy  $\times$  5 frakcií počas 5 dní) nasledovaný šiestimi cyklami systémovej terapie CAPOX alebo deviatimi cyklami FOLFOX po ktorých nasledovala po 2-4 týždňoch TME) a do kontrolného ramena (5½ týždňov štandardnej CHRT - 2 Gy  $\times$  25 frakcií s konkomitantným kapecitabínom a následnej TME po 8-10 týždňoch, eventuálne zakončené cyklom chemoterapie - opäť CAPOX/FOLFOX). Cieľovým analyzovaným parametrom štúdie bol tDrTF(time to disease-related treatment failure), čo vo voľnom preklade znamená čas po výskyt udalosti súvisiacej so zlyhaním liečby (preklad autora). V štúdií Rapido to predstavovalo lokoregionálne zlyhanie, výskyt vzdialených metastáz či nového primárneho novotvaru kolorekta, eventuálne smrť súvisiaca s liečbou. Z toho vyplýva, že čím je čas tDrTF dlhší, tým je liečba považovaná v kontrole ochorenia za účinnejšiu. Štúdia priaznivo potvrdila svoj primárny cieľový koncový parameter ako ukazovateľ úspešnosti skúmanej liečby a preukázala, že 3-ročná miera DrTF bola v experimentálnom ramene nižšia (23,7 % vs. 30,4 %), rovnako ako 3-ročná miera vzdialených metastáz (20 % vs. 26,8 %). Ako sa však dalo očakávať, v experimentálnom



ramene bola zistená vyššia toxicita v dôsledku intenzívnejšej liečby. Počas neoadjuvantnej liečby sa nežiadúce udalosti stupňa  $\geq 3$  vyskytli u 48 % pacientov v ramene TNT a len u 25 % v ramene so štandardnou CRT. Najčastejšou pozorovanou toxicitou počas neoadjuvantnej liečby bola v oboch skupinách hnačka. Napriek vyššej pozorovanej predoperačnej toxicite u experimentálneho ramena v porovnaní so štandardnou neoadjuvantnou liečbou, v podiele pacientov podstupujúcich operáciu či v postoperačných komplikáciách neboli zistené výraznejšie rozdiely (Papaccio et al., 2020).

### **Prodige 23 (TNT s mFOLFIRINOX vs. predoperačná CRT u pacientov s LARC)**

Štúdiu Prodige 23 sprevádzal o niečo intenzívnejší režim, pozostávajúci z tripletovej chemoterapie mFOLFIRINOX (5-fluóruracil, irinotekan a oxaliplatin) pridanej k štandardnej CRT. V cieľovej populácii boli oproti štúdiu Rapido zahrnutí aj pacienti bez vysokorizikových znakov definovaných MR.

Výraznejším rozdielom medzi štúdiami je napríklad to, že v štúdiu Prodige 23 bola adjuvantná terapia súčasťou protokolu, kdežto v štúdiu Rapido 40% pacientov už adjuvantnú terapiu po chirurgickom zákroku nepodstúpilo. Inak zdieľajú štúdie mnoho podobností. Obe priniesli podobné výsledky, vrátane zníženej miery výskytu relapsov a zlepšenie v prežívaní bez komplikácií (tDrTF) (Papaccio et al., 2020). Výskumníci taktiež v tejto štúdiu preukázali významne vyššiu mieru pCR (pathological complete response) v experimentálnej skupine oproti štandardnej skupine (27,5 % oproti 11,7 %). Obe štúdie demonštrujú klinicky významné zníženie relapsov, a zvýšenie miery pCR. Čo by však mohlo byť limitujúcim faktorom klinického využitia týchto stratégií je intenzita neoadjuvantnej chemoterapie, ktorá by obmedzila ich použitie u starších pacientov. Stredný vek účastníkov v oboch štúdiách bol totiž 62 rokov a v štúdiu PRODIGE 23 malo viac ako 70 rokov iba 11 % pacientov (Papaccio et al., 2020).

### **Interval do operácie po neoadjuvantnej CRT alebo SCPRT**

Po indukčnej predoperačnej terapii sa lekári pri voľbe a prehodnocovaní ďalších liečebných krokov spoliehajú na štandardné klinické metódy, zahŕňajúce klinické vyšetrenie pomocou DRE, proktoskopiu a opätovné MR vyšetrenie. Tieto vyšetrovacie metódy potom nasmerujú multidisciplinárny tím lekárov k vhodnej operačnej stratégii.

Optimálne načasovanie chirurgického zákroku po predoperačnej terapii je predmetom diskusie a štúdií. Ideálny interval vyžaduje rovnováhu medzi poskytnutím dostatočného času

na úplné vyjadrenie maximálnych účinkov RT (downstaging) a na vyrovnanie akútnej reakcie, umožňujúc bezpečný chirurgický zákrok (Glynn-Jones et al., 2017).

Obvykle sa plánuje chirurgický výkon približne 6-8 týždňov po ukončení neoadjuvantnej RT. Príliš dlhý časový odstup od ukončenia ožarovania by mohol viesť k repopulácii nádorových buniek, opätovnému rastu, vzdialeným disemináciám či poradiačnej fibróze, ktorá by potom následne komplikovala chirurgický zákrok. Interval 6-8 týždňov však vedie k podstatne lepšiemu downstagingu oproti kratším intervalom (Pospíšil a Šlampa, 2020).

Pri resekabilných nádoroch, ktoré nevyžadujú downstaging sa v prípade SCPRT odporúča vykonať operáciu do 7 dní od ukončenia neoadjuvantnej terapie. U pacientov nad 75 rokov je tento interval ideálne do 0-3 dní a < 10 dní od prvej frakcie žiarenia. Dlhšie intervaly po SCPRT alebo CRT predstavujú riziko repopulácie tumoru, a tým oddialenie začiatku postoperatívnej systémovej liečby CHT a zvýšené riziko následných metastáz. V klinickej praxi sa však tieto intervaly líšia (4-12 týždňov) v závislosti na dohode chirurga/pacienta, na úspešnosti zotavovania sa z liečby a stave čakacej listiny (Glynn-Jones et al., 2017).

### **Stratégia WATCH & WAIT**

Po porovnaní konvenčnej dlhodobej RT s operáciou po 4-8 týždňoch, krátkodobej RT s okamžitou operáciou a krátkodobej RT s odloženou operáciou bolo preukázané, že v skupinách, kde bol chirurgický zákrok odložený sa objavilo výrazne menej pooperačných komplikácií. Ďalej bolo zdôraznené, že podávanie chemoterapie súčasne s rádioterapiou má veľký význam pri redukcii lokálnej recidívy. Odloženie chirurgického zákroku po SCPRT ponúka okrem iného u vysokorizikových pacientov aj priestor na podanie ďalšej predoperačnej chemoterapie - neoadjuvantná terapia (TNT) (Affleck et al., 2022).

V dôsledku toho bol navrhnutý alternatívny postup pozostávajúci zo sledovania nádorovej odpovede a indikovanie k operácii až v pozitívnom prípade recidívy (Pospíšil a Šlampa, 2020). Podstatou tejto "watch and wait" stratégie je starostlivé monitorovanie pacientov po chemorádioterapii prostredníctvom pravidelných kontrol a diagnostických testov na posúdenie odpovede nádoru na liečbu, namiesto okamžitého chirurgického zákroku. Pacienti s pokročilejšími karcinómami cT4, ohrozeným CRM a prítomnosťou EMVI by mali do 3 mesiacov od pôvodného stagingu ideálne pred operáciou podstúpiť restaging, k vylúčeniu metastatického postihnutia. Pri pozitívnom výsledku sa multidisciplinárnym tímom

prehodnotí ďalší postup. Pri nádoroch v skorších štádiách, kde nie je pozorovaná klinická progresia, vrátane nových symptómov súvisiacich s metastázami tento postup nie je odôvodnený (Glynne-Jones et al., 2017).

### **Lokálne recidívy**

Hoci je preukázané, že kvalitná TME a predoperačná RT/CRT znižuje výskyt lokálnych recidív a po primárnej multimodálnej liečbe je lokálna recidíva zriedkavá, u vybraných pacientov sa vyžaduje opätovné ožarovanie, tzv. reiradiáciu (Glynne-Jones et al., 2017).

U pacientov, ktorí ožarovanie už predtým podstúpili sa uplatnila reiradiácia hyperfrakcionovanou (1,2–1,5 Gy dvakrát denne) alebo 1,8 Gy raz denne chemorádioterapiou s celkovou dávkou 30-40 Gy. Reiradiácia o nižších dávkach so sprievodnou (konkomitantnou) CHT je v takom prípade bezpečná a u vybraných pacientov môže slúžiť k uľahčeniu kuratívnej resekcie či k samotnému zmierneniu symptómov (napríklad krvácanie z konečníka) (Guren et al., 2014).

### **Komplikácie liečby a nežiadúce účinky**

Zatiaľ čo predoperačná RT alebo CRT znižujú mieru lokálnej recidívy bez zlepšenia OS u stredných/nízkyh štádií II/III rakoviny rekta, na druhej strane sú však spojené s výrazným zhoršením funkcie čriev a zhoršením sexuálnych funkcií po operácii. Sú známe dlhodobé nepriaznivé následky chirurgického zákroku a RT. U oboch pohlaví sú hlásené komplikácie ako chronická bolesť, fekálna inkontinencia a sexuálne ťažkosti. Dobrá komunikácia medzi chirurgmi, klinikmi a pacientmi optimalizuje spoločné rozhodovanie. Chirurgický zákrok a dodatočná predoperačná alebo pooperačná (C)RT u rakoviny konečníka môžu viesť k neskorým následkom, ktoré ovplyvňujú kvalitu života a rektálnu funkciu. Patrí sem napríklad erektilná dysfunkcia, dyspareunia či inkontinencia moču). Tieto dlhodobé vedľajšie účinky liečby je dôležité sledovať.

Rekurentné nádory panvy sú spravidla sprevádzané silnou bolesťou, často vyžadujúcou opiátovú či neopiátovú úľavu od bolesti, nepríjemným mucinóznym výtokom a inkontinenciou, čo má výrazný dopad na kvalitu života (Glynne-Jones et al., 2017).

Ďalšou určitou potenciálnou nevýhodou rozšíreného používania TNT by mohla byť nadmerná liečba (“overtreatment”). Nadmernej liečbe by sa dalo podstatne predísť obmedzením TNT na tých jedincov, ktorí sú vybraní podrobnou revíziou stagingovej MR na

týždenných stretnutiach multidisciplinárneho tímu. U pacientov, ktorí majú vysoko rizikové znaky definované MR sú veľmi rozšírené systémové relapsy. U pacientov s menej rozsiahlymi nádormi s veľmi obmedzenou mezorektálnou inváziou a lokalizovanými ďaleko od mezorektálnej fascie a pri absencii laterálnych alebo extramezorektálnych uzlín bez extramurálnej vaskulárnej invázie by sa mohla odporučiť konvenčná CRT s uspokojujivými výsledkami, čím by sa zabránilo pridávaniu ďalších odvodených toxicít z neoadjuvantnej chemoterapie. (Niektorí pacienti s LARC môžu vykazovať veľmi dobré odpovede a vynikajúcu lokálnu kontrolu pri konvenčnej CRT.) (Papaccio et al., 2020).

Po ukončení primárnej multimodálnej liečby by mal pacient naďalej pravidelne podstupovať kontrolné klinické prehliadky, vyšetrenie zobrazovacími modalitami či kolonoskopiu, ktoré majú za cieľ včasnou detekciou prípadnej lokálnej recidívy či metastáz zlepšiť prognózu a zabrániť postupu ochorenia. Odporúča sa klinické vyšetrenie a zobrazenie panvy pomocou MRI a/alebo CT a pre vzdialené metastázy CT hrudníka, brucha a panvy. Minimálne odporúčania pre pacientov s rizikom dlhodobých nepriaznivých následkov zahŕňajú klinické prehodnotenie každých 6 mesiacov v priebehu 2 rokov, kolonoskopiu s resekciou polypov hrubého čreva každých 5 rokov až do veku 75 rokov, minimálne dve CT hrudníka, brucha a panvy počas prvých 3 rokov a pravidelné testy CEA v sére. U vysoko rizikových pacientov sa odporúča proaktívnejší dohľad. V prípade starších pacientov sú vysoký vek, komorbidity a klesajúce funkčné rezervy spojené s vyššou včasnou pooperačnou mortalitou a horšou toxicitou rádioterapie a chemoterapie u týchto jedincov. Preto sa u pacientov nad 70 rokov odporúča pred akoukoľvek liečbou formálne geriatrické vyšetrenie (Glynn-Jones et al., 2017).

## 4. KARCINOM ANU

Análny kanál a análny otvor postihujú rôzne malignity (Meyer a Kachnic, 2019). Karcinom anu zahrňuje maligný novotvar v tejto oblasti (Islami et al., 2017). Histologicky najčastejším typom análneho karcinomu so zastúpením asi 70-80% je spinocelulárny karcinom, označovaný aj ako skvamózny či epidermoidný. Menšie zastúpenie má adenokarcinom, vzácné malobunečný karcinom, nediferencovaný karcinom, melanóm či lymfom (Adam et al., 2010).

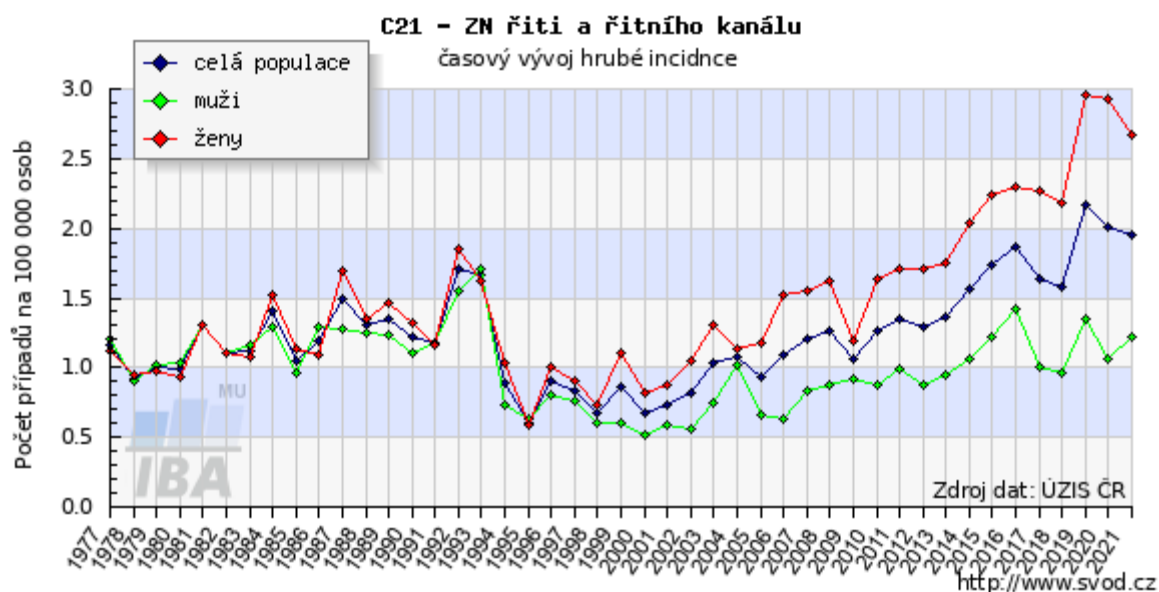
Za prekursor invazívneho análneho (spinocelulárneho) karcinómu sa považuje análna intraepiteliálna neoplázia (AIN). Identifikácia týchto prekanceróznych lézií môže umožniť liečbu skôr, ako dôjde k progresii do invazívnej rakoviny. Pacienti s diagnózou skvamóznej intraepiteliálnej lézie nízkeho stupňa nevyžadujú kuratívnu liečbu ale odporúča sa sledovanie aspoň každých 6 mesiacov, keďže u nich existuje riziko progresie. (Meyer a Kachnic, 2019).

Nádory análneho okraja sú vo všeobecnosti dobre diferencované a často sa vyskytujú u mužov, na rozdiel od nádorov análneho kanála, ktoré sú normálne slabo diferencované a častejšie sa vyskytujú u žien. K histologickým subtypom sa zaraďuje bazaloidný, prechodný, sféroidný a kloakogénny bunkový karcinóm. Tieto histologické podklasifikácie však nemajú žiadny potvrdený vplyv na manažment. Ani rozdelenie na keratinizujúce a nekeratinizujúce nádory análneho kanála sa nejaví ako zásadné z hľadiska biológie a prognózy (Glynne-Jones et al., 2014).

### 4.1 Epidemiológia

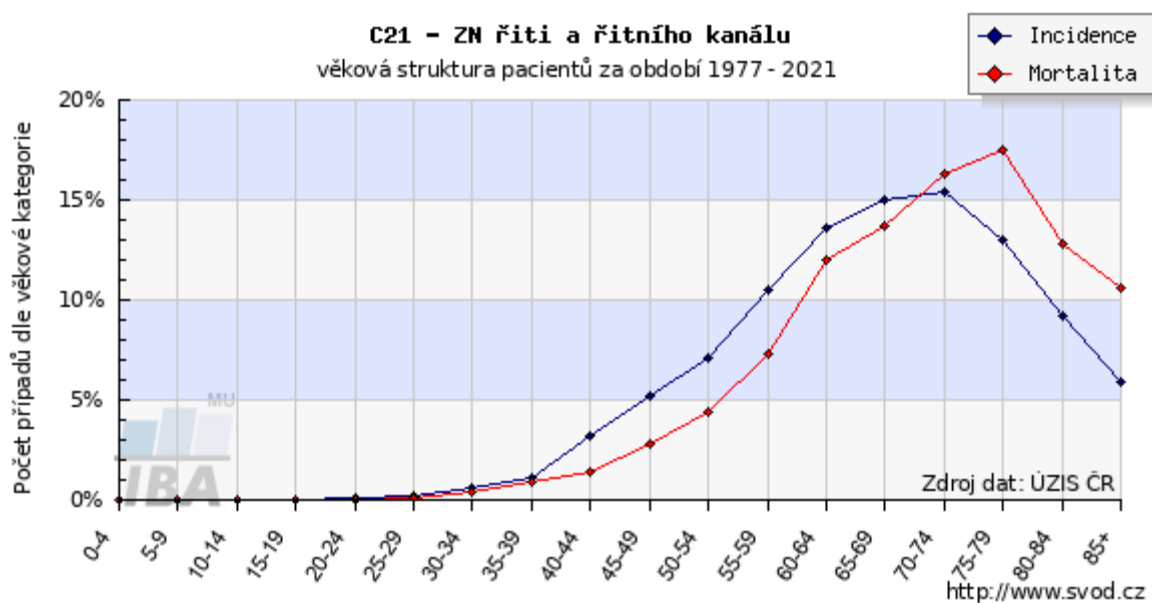
Rakovina anu sa v porovnaní s rakovinou rekta vyskytuje v populácii omnoho zriedkavejšie. Kvôli svojmu nižšiemu výskytu sa na ňu často nekladie priveľký dôraz (Islami et al., 2017). Epidermoidné nádory anu predstavujú asi 1-2% všetkých malignít gastrointestinálneho traktu (Adam et al., 2010).

Incidencia spinocelulárneho karcinomu anu má v našej populácii stúpajúcu tendenciu - s výraznejším nárastom u žien (svod). Údaje o rastúcej incidencii sa týkajú predovšetkým invazívneho spinocelulárneho karcinómu, zatiaľ čo výskyt menej bežného adenokarcinómu análneho kanála/okraja zostáva vo väčšine populácií stabilný alebo mierne klesá (Islami et al., 2017). V Európe sa 5-ročné prežitie pohybovalo posledné dve dekády medzi 66 % (stredná Európa) a 44 % (východná Európa) (Glynne-Jones et al., 2014).



**Obrázok 2: Časový vývoj hrubej incidence - porovnanie mužov a žien**

Zdroj: <https://www.svod.cz/report.php?diag=C21>



**Obrázok 3: Veková štruktúra pacientov s ZN řiti a řitného kanála**

Zdroj: <https://www.svod.cz/report.php?diag=C21>

U detí a mladých nie je rakovinové ochorenie anu a análneho kanálu vôbec časté. Čo sa týka vekovej štruktúry pacientov s diagnózou, možno sledovať mierny nárast začínajúci v období okolo veku 35-40 rokov, rastúci exponenciálne s vekom s vrcholom okolo 70-75 rokov. Následne incidencia klesá. U detí a mladých sa rakovinové ochorenie riti a ritného kanálu vyskytuje veľmi zriedka (svod).

## 4.2 Rizikové faktory a prevencia

Dôvody stúpajúcej incidence rakoviny anu nie sú jednoznačné. Odhaduje sa však, že odráža zmeny v prevahe environmentálnych rizikových faktorov. Existuje silná korelácia medzi análnym spinocelulárnym karcinómom a infekciou HPV (Islami et al., 2017). Odhaduje sa, že s infekciou HPV súvisí viac ako 85 % rakoviny konečníka, čo z nej robí najsilnejší rizikový faktor pre rozvoj ochorenia (Meyer a Kachnic, 2019). Rakovina anu a análneho kanálu je spojená so sexuálnymi praktikami, ktoré zvyšujú riziko infekcie HPV, vrátane nižšieho veku pri prvom pohlavnom styku, vyššieho počtu mužských sexuálnych partnerov a análneho styku. Do súvislosti s rakovinou anu a análneho kanála sa dáva aj infekcia HIV. Súbežná infekcia vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) nepriamo zvyšuje riziko rakoviny konečníka imunosupresiou a zvýšenou replikáciou HPV ((Islami et al., 2017). U mužov, ktorí majú sex s mužmi (MSM), je výskyt rakoviny konečníka okolo 35/100 000. U mužov, ktorí sú séropozitívni na HIV, sa výskyt zvyšuje na 75 – 135/100 000. Podobne zvýšený výskyt sa pozoruje u HIV séropozitívnych žien (Glynne-Jones et al., 2014). Presná korelácia medzi infekciou HIV a análnym karcinómom je stále predmetom štúdií, u vysoko rizikových pacientov sa však testovanie na HIV jednoznačne odporúča (Rao et al., 2021).

Významným faktorom prispievajúcim k tejto malignite môže byť aj znížená aktivita, resp. inaktivácia antinkogénu p53, spôsobená infekciou HPV (Adam et al., 2010).

Ďalšími skúmanými rizikovými faktormi rakoviny anu sú aj fajčenie, potlačenie imunity u príjemcov transplantátu, dlhodobé užívanie imunosupresív (napr. kortikosteroidy), anamnéza iných rakovín súvisiacich s HPV, autoimunitné poruchy (Glynne-Jones et al., 2014), dlhšie užívanie perorálnej antikoncepcie či nedostatok fyzickej aktivity. Možný vplyv týchto faktorov si však vyžaduje ďalšie skúmanie (Islami et al., 2017). Adekvátne identifikácia rizikových faktorov je dôležitá pri zameraní na primárnu prevenciu, sekundárnu prevenciu a manažment liečby ochorenia (Meyer a Kachnic, 2019).

## **Prevenca**

Predpokladá sa, že očkovanie proti HPV by mohlo poskytnúť ochranu pred análnym HPV a teda znížiť riziko análneho karcinomu (Islami, 2017, s. 934). V súčasnosti sa očkovanie proti onkogénnemu HPV odporúča na prevenciu rakoviny krčka maternice, čo môže byť však dôležité aj pre SCCA, pretože infekcia HPV je zistená vo viac ako 90 % invazívnych análnych karcinómov. Napriek očakávaniu, že by vakcína umožnila potenciálny pokles výskytu análnej rakoviny v nadchádzajúcich rokoch, presný vplyv tejto nedávno zavedenej primárnej prevencie ešte nie je u análneho karcinomu jednoznačne definovaný, preto ho v súčasnosti nemožno rutinne obhájiť. Vzhľadom na nízku prevalenciu ochorenia nie je skrining u všeobecnej populácie štandardom, hoci u pacientov s vysokým rizikom ochorenia vrátane jedincov infikovaných HIV či žien s predchádzajúcou dyspláziou alebo malignitou súvisiacou s HPV by mohol byť prospešný. Screeningové metódy u análneho karcinomu v súčasnosti predstavuje anoskopia s vysokým rozlíšením (HRA), ale používajú sa aj iné metódy, ako je digitálne anorektálne vyšetrenie (DARE) na detekciu lézií, análny Papanicolaouov (Pap) test a súbežné testovanie na HPV (Rao et al., 2021; Meyer a Kachnic, 2019). Dôležitým preventívnym opatrením je aj zvyšovanie povedomia o bezpečnom sexe (Islami et al., 2017).

## **Prognóza**

Medzi kľúčové prognostické faktory patria štádium ochorenia a stupeň diferenciácie. 80% pacientov s T1 a T2 nádormi dosahuje 5-ročné prežívanie, low-grade nádory majú 5-ročné prežívanie viac než 75%. Ďalším rozhodujúcim faktorom je postihnutie lymfatických uzlín (pacienti s pozitívnymi uzlinami majú 5-ročné prežívanie okolo 40%, zatiaľ čo s negatívnymi uzlinami je 100%). Na prognózu análneho karcinomu vplýva tiež pohlavie, pričom lepšia prognóza je hlásená u žien. Z hľadiska lokalizácie nádoru je priaznivejší karcinóm análnych okrajov (Adam et al., 2010).

## **4.3 Diagnostika a TNM klasifikácia**

Rakovina anu sa bežne prejavuje ako pomaly rastúca hmota, zahŕňajúca análny kanál alebo perianálnu kožu (Meyer a Kachnic, 2019). Podľa anatomického vzťahu k linea dentata rozlišujeme karcinóm análneho okraja (smerom aborálne - 15% análnych karcinómov) a



karcinóm análneho kanála v smere orálne (Šlampa et al., 2005). V pokročilejších štádiách môže nádor prichytený aj k okolitým orgánom a často metastazuje do regionálnych lymfatických uzlín (15-63%). K detekcii možno použiť CT panvy a retroperitonea (Adam et al., 2010).

Spadajú tu uzliny perirektálne, vnútorné ilické a ingvinálne (Sobin et al., 2009). Hematogénne šírenie u tohto tumoru nie je príliš časté (2-8%) a zahŕňa metastázy do pečene, pľúc či skeletu (Šlampa et al., 2005).

Interval od nástupu symptómov po diagnózu môže byť značne predĺžený aj na jeden až šesť mesiacov (Meyer a Kachnic, 2019), diagnóza teda môže byť oneskorená (Rao et al., 2021).

Typickým a najčastejším klinickým príznakom je rektálne krvácanie, ktoré je však spoločné aj pre hemoroidy či iné benigne patológie a je typické aj pre karcinóm rekta, preto nie je jednoznačným indikátorom potvrdzujúcim análny karcinóm (Meyer a Kachnic, 2019). Ako ďalšie bežné príznaky skvamózneho análneho karcinómu sú uvádzané bolesti či pocit hmoty v oblasti análneho kanála, nehojace sa vredy, svrbenie, fekálna inkontinencia, výtok, obštrukcia či zmeny vo vyprázdňovaní. Na rozdiel od rakoviny hornej časti konečníka je však obštrukcia hrubého čreva pri rakovine anu zriedkavejšia (Rao et al., 2021). V neskorom štádiu sa môže objaviť aj lymfadenopatia. Niektorí pacienti však nemusia vykazovať žiadne z týchto príznakov a análna rakovina sa odhalí ako náhodný nález pri hodnotení iných patológií análnej oblasti. Rovnako ako pri karcinóme rekta je v rámci diagnostiky potrebné vykonať dôkladnú anamnézu a fyzikálne vyšetrenie. Anamnéza sa zameriava na kontinenciu análneho zvierača, zmeny v stolici či malignity súvisiace s HPV a sexuálnu históriu. Pre detekciu lézií sú kľúčové DRE a anoskopia/proktoskopia, ktoré umožnia posúdiť veľkosť, rozsah a umiestnenie hmoty, prípadne postihnutie príľahlých orgánov (Meyer a Kachnic, 2019).

Vyšetrenie je bolestivé a preto je vhodné ho vykonávať v anestézii, čo zároveň uľahčí posúdenie anatomických vzťahov k okolitým štruktúram a zjednoduší klinické sťažovanie. Je výhodné, ak je pri vyšetrení prítomný aj ošetrojúci radiologický onkológ, pretože presná dokumentácia meraní môže neskôr pomôcť pri určení cieľových objemov pri plánovaní liečby (Glynn-Jones et al., 2014).

U žien je dôležité súčasné gynekologické vyšetrenie pre posúdenie vzťahu tumoru k vagíne a vylúčenie prípadnej vytvorenej fistuly. Súčasťou fyzikálneho vyšetrenia je ďalej palpačné hodnotenie inguinofemorálnych uzlín (Meyer a Kachnic, 2019).

Diagnóza je stanovená biopticky overenou histológiou. Je kritické histologicky potvrdiť, či sa jedná o spinocelulárny análny karcinóm (SCC) alebo iné histopatologické diferenciály, zahŕňajúce adenokarcinóm, melanóm, gastrointestinálne stromálne nádory, málo diferencované neuroendokrinné tumory alebo lymfómy (Rao et al., 2021).

Pre vhodnú voľbu terapie je dôležité správne definovať rozsah nádorového postihnutia a rozlíšiť rakovinu análneho kanála definovaného hornou hranicou na hmatateľných puborektálnych svaloch anorektálneho kruhu a dolnou hranicou na análnom okraji, od rakoviny perianálnej oblasti, ktorá zahŕňa oblasť v okruhu 5 cm okolo análneho okraja. Ak nádor v akomkoľvek rozsahu zasahuje do análneho kanála, správnejšie by bol klasifikovaný ako nádor análneho kanála (Meyer a Kachnic, 2019). Lézie prítomné v rádiu do 5 cm od análneho otvoru spadajú pod análnu rakovinu, zatiaľ čo lézie vzdialenejšie od tohto okraja sú klasifikované ako rakovina kože.

Okrem klinického vyšetrenia, ktoré je podkladom pre TNM klasifikáciu, slúži k podrobnejšiemu posúdeniu lokálneho nádoru a jeho presného anatomického rozsahu obraz T2-váženej magnetickej rezonancie (MRI) s vysokým rozlíšením. Technika skenovania MRI využíva rovnaké sekvencie a parametre, aké sú zavedené na určenie štádia rakoviny rekta. Detailné zhodnotenie vzťahu tumoru k anatomickým orientačným bodom je potrebné k plánovaniu rádioterapie. Na MRI sa nádor zobrazí ako hypersignálny vo vzťahu k hyposignálnym svalovým vrstvám tvoriacim análne zvierače a steny rekta.

K presnému hodnoteniu veľkosti nádoru a hĺbky nástennej invázie slúži vďaka vynikajúcim priestorovým detailom endoanálny ultrazvuk EUS, ktorý je však najlepšie využiteľný pre malé lézie T1. Hodnotenie regionálnych lymfatických uzlín a infiltrácia štruktúr za análnym kanálom je obmedzená malým zorným poľom.

Rádiologická správa by mala uvádzať umiestnenie tumoru vzhľadom k análnemu okraju, rozsah s kvadrantovým postihnutím análneho kanála alebo rekta, kraniokaudálnu dĺžku tumoru a hĺbku jeho invázie a infiltráciu príslušných orgánov. Postihnutie lymfatických uzlín pri diagnóze sa pozoruje v 30 % – 40 % prípadov a zvyšuje sa so zvyšujúcou sa veľkosťou primárneho nádoru (najmenej 20 % u pacientov s ochorením T3). K posúdeniu potenciálnych metastáz sa v súčasnosti využíva kontrastné CT vyšetrenie hrudníka, brucha a panvy (Rao et al., 2021; Glynne-Jones et al., 2014).

**Tabuľka 3: TNM klasifikácia análneho karcinómu**

<b>T</b>	
TX	Primárny nádor nemožno hodnotiť
T0	Bez známok primárneho nádoru
Tis	Karcinom <i>in situ</i>
T1	Nádor 2 cm alebo menej v najväčšom rozmere
T2	Nádor väčší ako 2 cm, nie však viac ako 5 cm v najväčšom rozmere
T3	Nádor väčší ako 5 cm v najväčšom rozmere
T4	Nádor akejkoľvek veľkosti postihujúci okolité orgán(y), napr. pošvu, uretru, močový mechúr (samotné postihnutie svalov sfinkteru sa ako T4 neklasifikuje)
<b>N</b>	
NX	Regionálne lymfatické uzliny nemožno hodnotiť
N0	V regionálnych lymfatických uzlinách nie sú metastázy
N1	Metastázy v perirektálnej lymfatickej uzline/uzlinách
N2	Metastázy v jednostranných vnútorných ilických a/alebo ingvinálnych lymfatických uzlinách
N3	Metastázy v perirektálnych a ingvinálnych lymfatických uzlinách a/alebo v obojstranných vnútorných ilických a/alebo ingvinálnych lymfatických uzlinách
<b>M</b>	
Mx	Vzdialené metastázy nemožno hodnotiť
M0	Nie sú vzdialené metastázy
M1	Vzdialené metastázy

Zdroj: Adam et al., 2010, s. 98

**Tabuľka 4: Rozdelenie do štádií**

0	Tis, N0, M0
I	T1, N0, M0
II	T2,3, N0, M0
IIIA	T1-3, N1, M0 T4, N0, M0
IIIB	T4, N1, M0 T1-4, N2,3, M0
IV	T1-4, NX-3, M1

Zdroj: Adam et al., 2010, s. 98

## 4.4 Metódy terapie

Rovnako ako u iných onkologických ochorení je aj v prípade análneho karcinómu dôležitý multidisciplinárny prístup, zahŕňajúci odborníkov z onkológie, patológie, chirurgie, rádiológie a rádiologických onkológov. Hlavným cieľom liečby je vyliečenie s dosiahnutím lokoregionálnej kontroly, zachovaním análnej funkcie a uchovaním čo najlepšej kvality života (Rao et al., 2021). Skoré štádiá análneho karcinómu sú pomerne dobre liečiteľné (Adam et al., 2010). Pri nízkej miere vzdialených metastáz je análny karcinóm zvyčajne prístupný lokoregionálnej liečbe (Glynne-Jones et al., 2014).

Manažment liečby spinocelulárneho análneho karcinomu od adenokarcinómu dolného rekta sa výrazne líši (Rao et al., 2021). Liečba adenokarcinómu análnych žliaz je zvyčajne chirurgická, podobne ako u ďalších nespinozellulárnych zhubných nádorov anu (Adam et al., 2010).

### 4.4.1 Rádioterapia a konkomitantná chemorádioterapia

#### Rádioterapia

Asi do 80. rokov 20. storočia bola terapia análneho karcinómu založená na abdominoperineálnej resekcii anorekta. Tento postup bol však zaťažený častým výskytom

lokálnych recidív a očakávanými nepríjemnými komplikáciami spojenými s trvale zavedeným kolostomatom (Vítek a Novotný, 2015).

Metóda liečby sa postupne posunula od pôvodného radikálneho chirurgického prístupu k menej invazívnej konzervatívnej terapii, ktorá zahŕňa kombináciu chemoterapie a rádioterapie so snahou zachovania funkcie zvierača. Po chemorádioterapii sa v roku 2010 v závislosti na klinickom štádiu udávalo 5-ročné prežívanie u 32-90% pacientov, v porovnaní so 40-75% po radikálnej abdominoperineálnej amputácii. Abdominoperineálnu resekciu dnes možno podľa indikácií uplatniť ako tzv. “záchrannú” liečbu v prípade recidívy zhubného nádoru anu po podaní konkomitantnej.

Štandardom starostlivosti o pacientov s lokalizovaným skvamóznym análnym karcinómom je dnes teda vzhľadom k vysokej rádiosenzitivite a chemosenzitivite ožarovanie s konkomitantnou systémovou liečbou (konkomitantná chemorádioterapia) s cieľom dosiahnutia kompletnej remisie (Adam et al., 2010).

Podávanie RT je pri rakovine análnej oblasti zložité predovšetkým z dôvodu blízkosti kritických štruktúr citlivých na radiačnú dávku, ako je tenké črevo, konečník, močový mechúr, hlavice stehennej kosti, perineum a vonkajšie genitálie. Pri využití konvenčných paralelných protichodných ožarovacích techník využívajúcich 2D RT plánovanie obdržali tieto štruktúry vysoké dávky, čo viedlo ku kožnej, hematologickej a gastrointestinálnej toxicite. Zavedenie konformnej RT (CT-guided alebo 3D) umožnilo radiačnému onkológovi na axiálnych CT snímkach detailnejšie odlíšiť cieľové štruktúry mäkkých tkanív, čo viedlo k presnejšiemu zameraniu dávky a limitovaniu týchto účinkov (Rao et al., 2021).

Pacient sa zvyčajne ožaruje v polohe na chrbte (tzv. “supine” pozícia), aj keď existujú výnimky, keď poloha na bruchu pri veľmi exofytických nádoroch môže byť s aplikovaným bolusom lepšia (Glynne-Jones et al., 2014).

Optimálna ožarovacia dávka RT pre primárny análny karcinóm nie je známa (Rao et al., 2021), ale mnoho štúdií preukázalo výrazné zníženie rizika lokálnych relapsov pri dávkach vyšších než 50 Gy, pri postihnutí regionálnych uzlín sa toto riziko znižuje pri 54 Gy (Vítek a Novotný, 2015).

### **Konkomitantná chemorádioterapia**

Pri liečbe análneho karcinómu sa synchronná CRT preukázala ako účinnejšia oproti samostatnej RT (Rao et al., 2021). Účinnosť CRT ako radikálnej liečby podporili viaceré štúdie a mnohé skúmali optimálny režim tejto liečby (Glynne-Jones, 2014, s. 14).

Pri ožarovaní sa v rámci konkomitantnej chemorádioterapie odporúča štandardná frakcionácia 1,8-2,0Gy 5-krát/týždeň s účinnou dávkou vonkajšieho ožiarenia najmenej 45Gy. U klinických štádií III - IV sú v ožarovanom cieľovom objeme zahrnuté okrem perirektálnych uzlín aj obe inguinálne oblasti, pri štádiu II môžu profylakticky ožarované lymfatické uzliny v trieslách s individuálnym prístupom. (Adam, 2010, s. 100).

Všeobecne za rádiobiologicky najúčinnnejšiu sa považuje neprerušovaná liečba, bez medzery (Glynne-Jones et al., 2014). Plánované prerušenie v podávaní chemorádioterapie pôvodne vyplývali z vyššej toxicity pri dávkach prekračujúcich 50 Gy. Dnes je však preukázaný pozitívny efekt kontinuálneho podávania bez prerušení (Vítek a Novotný, 2015). Pre T1–2N0 sa odporúčajú dávky minimálne 45–50 Gy bez prerušení v liečbe. Pri pokročilejších nádoroch môžu byť potrebné vyššie dávky, obzvlášť pri použití plánovanej prestávky v liečbe. Pre nádory T3-4 alebo N1 dávky 50,4 Gy alebo vyššie.

Posilňovacie dávky primárneho nádoru sa zvyčajne pohybujú od 15 do 25 Gy, pričom na oblasť s pozorovanou slabou odpoveďou sa aplikujú vyššie dávky (Glynne-Jones et al., 2014). Pre oblasti zvyškového nádoru možno použiť boost o ďalších 10-20Gy formou vonkajšieho ožarovania alebo intersticiálnej brachyterapie (Adam, 2010, s. 100).

Na základe rôznych možností frakcionácií dávok s využitím prestávky v liečbe alebo bez nej je teda v súčasnosti komplikované stanoviť definitívne odporúčanie pre formu dodania dávky (externý lúč alebo brachyterapia) alebo pre vhodné dávky pre boost po základných 50 Gy.

Rovnako aj vymedzenie liečebných polí nie je globálne jednoznačné a v rámci Európy existujú v prístupe významné rozdiely, vo všeobecnosti by však mala liečba v rámci objemu vysokej dávky zahŕňať primárny nádor a akékoľvek miesta s pravdepodobným postihnutím uzlín (Glynne-Jones et al., 2014). Štandardne zahŕňajú ožarované polia primárny nádor, análny kanál, uzlové oblasti a inguinálne uzliny, s alternatívnym využitím simultánneho integrovaného posilnenia (SIB) (Rao et al., 2021).

Chemoterapeutikami voľby sú 5-FU a MMC (mitomycin C) s 80-90% úspešnosťou u pacientov z hľadiska regresie nádoru. Ako alternatívu k 5-FU v kombinácii s MMC a RT sa navrhuje použiť Capecitabine (Rao et al., 2021). V druhej generácii randomizovaných štúdií, ktoré skúmali účinok cisplatiny ako náhrady MMC v kombinácii s 5-FU a ožarovaním cisplatina síce viedla k menšej myelotoxicite, v miere nádorovej odpovede, celkovej toxicity ani lokálnej kontroly sa však v porovnaní s MMC výrazne neuplatnila a preto ostáva MMC s 5-FU štandardom (Glynne-Jones et al., 2014). Na základe týchto odporúčaní je dnes teda

štandardom ožarovanie primárneho tumoru a spádových uzlín s celkovou dávkou 54-60 Gy v režime 1,8-2Gy v jednej frakcii s piatimi frakciami za týždeň a súbežnou systémovou liečbou s 5-FU a MMC, prípadne CDDP - čo viedlo do 90% ku kompletnej regresii a 5-ročnému prežívaniu do 70% (Vítek a Novotný, 2015). V bežnej praxi sa 5-FU zvyčajne podáva v kontinuálnej infúzii spravidla po dobu 5 dní (Adam et al., 2010).

Vo väčšine randomizovaných štúdií tvoria pacienti v štádiu I len asi 10 % – 15 %, a preto je aplikácia týchto údajov na T1 tumory obmedzená. Následné štúdie fázy II však preukázali z hľadiska lokálnej kontroly účinnosť relatívne nízkych celkových dávok žiarenia (30–50 Gy) v kombinácii s 5-FU a MMC. Zavedenie tejto kombinácie ako štandardu liečby viedlo k úplnej regresii nádoru u 80 % – 90 % pacientov s lokoregionálnym zlyhaním ~ 15 % (Glynne-Jones et al., 2014).

Podstatnou nevýhodou tejto liečby je vysoká miera toxicity. Akútna toxicita môže byť dôvodom pre predčasné ukončenie režimu CRT. Neskoré nežiadúce účinky zahŕňajú análnu ulceráciu, vaginálne či anorektálne stenózy, dysfunkciu zvierača a poruchy vyprázdňovania a môžu byť príčinou pre zavedenie stomatu. Snaha o redukciiu týchto účinkov viedla k zakomponovaniu techniky IMRT (intensity-modulated RT), stereotaktickej rádioterapie (SBRT), prípadne využitím protónovej terapie. Pri IMRT je lúč rozdelený na mnoho malých lúčových zväzkov s rôznymi intenzitami riadené počítačom, ktorý ich prispôsobuje tvaru nádoru a jeho umiestneniu. (Vítek a Novotný, 2015).

Ďalšou využívanou technikou aj pokročilá technika VMAT (volumetric-modulated arc therapy), ktorá umožňuje presné ožarovanie nádorových buniek podľa anatomických štruktúr a kontúr. Princíp VMAT spočíva v tom, že lineárny urýchľovač lúčov (LINAC) sa otáča okolo pacienta počas ožarovacieho procesu. Počas rotácie sa mení intenzita lúča a jeho smer, aby presne pokryl nádorovú oblasť z rôznych uhlov. Týmto spôsobom sa dosiahne homogénna distribúcia dávky na nádorové tkanivo a zároveň sa minimalizuje dávka na okolité zdravé tkanivo a orgány. Tieto konformnejšie stratégie šetria rizikové orgány, znižujú toxicitu a dávku v kritických orgánov a umožňujú zvýšenie dávok v cieľovom objeme za zachovania kratšieho celkového času liečby (Glynne-Jones et al., 2014).

CRT možno indikovať aj pooperačne, kde by sa mala zvážiť u pacientov, ktorí podstúpili operačné odstránenie perianálnych kožných výrastkov, kde nebolo možné zaručiť úplnosť excízie či v prípade úzkych okrajov, keď opätovná excízia nie je možná, ako aj u pacientov s rizikom postihnutia panvových uzlín. Rozhodnutie o reexcízii alebo pooperačnej CRT by malo byť opäť prediskutované multidisciplinárnym tímom (Glynne-Jones et al., 2014).

## **Recidívy a metastázy**

Približne u 10 % – 20 % pacientov sa vyskytujú vzdialené recidívy či de novo metastázy. Najčastejšími miestami metastatického šírenia sú paraaortálne uzliny a pečeň. Pľúca, kosti, peritoneum a koža sú postihnuté menej často. Prognóza metastatických pacientov je zlá - s 5-ročnou relatívnou mierou prežitia 30 %. U pokročilého neoperabilného metastatického ochorenia sa odporúča zväžiť chemoterapia. Možnosťami sú kombinácie karboplatina - paclitaxe, alternatívne sa môže uplatniť cisplatina s 5-FU.

Všetci pacienti by mali byť následne po terapii vedení ku kontrolným vyšetreniam v rámci protokolu riadeného multidisciplinárnym tímom. Súčasťou týchto (kontrolných) vyšetrení je DRE, palpačné vyšetrenie inguinálnych uzlín, prípadne anoskopia/proktoskopia, ktoré však môžu byť po liečbe CRT príliš bolestivé a horšie tolerované. Podozrivé lézie možno vyšetriť MRI/PET alebo biopticky (Rao et al., 2021). Pacient je následne onkologicky dispenzarizovaný s pravidelnými klinickými prehliadkami najlepšie každé 3 mesiace v priebehu prvých 3 rokov, s prípadným ročným US, RTG či CT kontrolným vyšetrením pečene, pľúc a panvových uzlín (Adam et al., 2010). Pacienti v kompletnej remisii po 8 týždňoch by sa mali hodnotiť každé 3 – 6 mesiacov počas 2 rokov a 6 – 12 mesačne až do 5 rokov (Glynn-Jones et al., 2014).

## **Limitácie liečby**

Všeobecne sa v rámci možností odporúčajú u starších či slabých pacientov podobné stratégie ako pri liečbe mladších pacientov. Zníženie dávky, vynechanie chemoterapie alebo zníženie ožiarených objemov výlučne na základe veku by totiž mohlo viesť k riziku poddávkovania a nedostatočnej liečby. U starších pacientov, ktorí z dôvodu intoleranciu nemôžu byť liečení kuratívnu CRT sa na lokálnu kontrolu môže uplatniť RT. Okrem iného treba zmieniť, že by mal byť u starších pacientov súčasťou multidisciplinárneho tímu aj geriatier.

Pacienti by mali byť vopred informovaní o možných nežiadúcich neskorých účinkoch, vrátane zmien anorektálnych a sexuálnych funkcií, menopauzy a rizika neplodnosti. Počas CRT liečby je vhodné sledovať známky kožnej či hematologickej toxicity. Pri použití MMC by sa mal týždenne kontrolovať úplný krvný obraz, pretože CRT je spojená s vysokým rizikom vyšších stupňov hematologickej toxicity. Okrem iného je dôležité pacientov



informovať a snažiť sa o to, aby pred liečbou prestali fajčiť, pretože fajčenie môže zhoršiť akútnu toxicitu počas liečby a zvýšiť neskorú toxicitu.

Toleranciu liečby je možné zvýšiť antibiotikami, antimykotikami, antiemetikami, analgéziou, starostlivosťou o pleť, poradenstvom ohľadom výživy na prevenciu alebo korekciu chudnutia a psychologickou podporou.

Zdá sa, že neskoré nežiaduce účinky súvisia skôr s celkovou prijatou dávkou žiarenia, než s typom chemoterapie. Pokiaľ vaječníky zasahujú do ožarovaného poľa, dôjde k strate plodnosti a nastane menopauza, o čom je potrebné premenopauzálne ženy informovať. V takom prípade je vhodné prekonzultovať hormonálnu substitučnú terapiu. Rovnako by mala byť u mužov vopred prediskutovaná možnosť uloženia spermii v spermobanke.

Análne rakoviny majú po dokončení CRT tendenciu ustupovať pomaly. Neodstatočná klinická odpoveď po 3 mesiacoch teda nemusí nevyhnutne indikovať chirurgický zákrok, pretože regresia sa často preukáže pri opätovnej 6 mesačnej kontrole. Základným prostriedkom pre posúdenie úplnej odpovede po liečbe je DRE. Ďalej sa uplatňuje rádiografické vyšetrenie (MRI a CT panvy) a klinické vyšetrenie inguinálnych oblastí. Optimálne sa odporúča vyhodnotiť odpoveď nádoru na liečbu 26 týždňov po CRT. K presnému vyhodnoteniu slúži porovnanie MRI skenov pred a po liečbe. Po histologickom potvrdení progresie/recidívy ochorenia, vo väčšine prípadov sa pristupuje k radikálnej abdominoperineálnej excízii - APE ako záchranej "salvage" terapii (Glynne-Jones et al., 2014; Rao et al. 2021).

#### **4.4.2 Ďalšie metódy liečby**

##### **Brachyterapia**

Ďalšou liečebnou modalitou, ktorá nachádza svoje uplatnenie v liečbe análneho karcinómu je brachyterapia. Brachyterapia je vysoko konformná liečba, ktorá umožňuje dodať vysokú dávku primárnemu nádoru, pričom šetrí okolité zdravé tkanivá a análny zvierač. Odbornosť na intersticiálnu implantáciu irídia-192 je však obmedzená len na niekoľko európskych inštitúcií. Na optimálne rozloženie dávky slúži 3D počítačové plánovanie liečby. Kuratívna brachyterapia ako samostatná liečebná stratégia sa neodporúča, môže byť však prínosná ako boost po odpovedi na CRT. Možnými nepriaznivými účinkami po brachyterapii sú neskorá nekróza a radiačná proktitída (Glynne-Jones et al., 2014).

## **Chirurgia**

Hoci 80 % pacientov je počiatočne liečených CRT, chirurgia má v manažmente análneho karcinómu tiež dôležité postavenie (Rao et al., 2021).

Do polovice 80. rokov 20. storočia bola základným kameňom liečby radikálna chirurgia. Po publikáciách zo 70. rokov 20. storočia o kombinovanej modalitnej terapii sa však od chirurgického zákroku ako primárnej terapeutickej možnosti vo všeobecnosti upustilo (Glynne-Jones et al., 2014).

Včasnú rakovinu análneho okraja (cT1N0M0) možno ešte dnes definitívne liečiť primárnym chirurgickým zákrokom vo forme lokálnej excízie s cieľom histologicky čistého okraja > 1 mm bez poškodenia análneho zvierača. Ak je okraj  $1 \leq \text{mm}$ , odporúča sa však CRT. K chirurgickej liečbe sa prednostne pristupuje aj u análneho verukózneho karcinómu, ktorý postihuje análny okraj a je rezistentný voči RT. U včasných štádií rakoviny análneho kanála je však lokálna excízia kontraindikovaná.

Približne u 10% - 20% pacientov s lokálne pokročilým análnym karcinómom je indikovaná predliečebná kolostómia - buď z dôvodu anorektálnej bolesti alebo očakávanej fekálnej inkontinencie počas CRT. Terminálna kolostómia sa vykonáva buď otvorenou operáciou alebo laparoskopicky a s CRT možno začať dva týždne po zákroku.

Ďalším dôvodom chirurgického zásahu pred liečbou \*(CRT) je prítomnosť perianálnej fistuly, ktorá by viedla k zvýšenému riziku lokálnej sepsy počas CRT, čo by vyžadovalo prerušenie liečby na pár dní. Tejto nepriaznivej situácii sa môžu chirurgovia vyhnúť zabezpečením drenáže.

Výnimočne sa k APE pristupuje u pacientov, kde už bola v minulosti vykonaná RT panvy a nie je možné podať kuratívnu RT, u pacientov s histológiou análneho adenokarcinómu, kde je úplná odpoveď na RT menej pravdepodobná ako na SCCA, alebo ak pacient CRT odmieta (Rao et al., 2021). V takýchto prípadoch slúži chirurgický zákrok ako tzv. "záchranná" operácia (Vítek a Novotný, 2015).

## **Imunoterapia**

Imunoterapia má v manažmente pokročilého análneho karcinómu tiež špecifické postavenie, predovšetkým vzhľadom k jej príčinnému vzťahu s HPV infekciou (Rao et al., 2021). Hlavný prínos má imunoterapia v primárnej prevencii v rámci HPV vakcinácie (Vítek a Novotný, 2015).

### **Paliatívna liečba**

V prípade vzdialeného metastatického ochorenia možno zvážiť paliatívnu chemoterapiu, prípadne prínos paliatívnej rádioterapie či chirurgie s cieľom zlepšenia kvality a predĺženia dĺžky života (Adam et al., 2010). Starostlivosť o umierajúcich pacientov s análnym karcinómom je často náročná. Extrémna bolesť spôsobená recidivujúcim nádorom panvy si vyžaduje odborne a starostlivo zvážené možnosti využitia opiátových a neopiátových úľav od bolesti, sedatív a anxiolytík. Zvážiteľné sú aj nervové blokády či reiradiácia (Glynn-Jones et al., 2014).

## 5. ZÁVER

Karcinómy rekta a anu sú závažnými ochoreniami, ktoré majú vplyv na kvalitu života pacientov a môžu mať aj značný vplyv na ich prežívanie. Tieto nádory súvisia s rizikovými faktormi ako je vek, genetická predispozícia, životný štýl a niektoré zdravotné stavy. Diagnóza karcinómu rekta a anu môže byť šokujúcou správou a výzvou nielen pre pacienta, ale aj pre jeho rodinu a blízkych.

Za posledných 40 rokov sa liečba rakoviny konečníka aj anu dramaticky zmenila. Aktuálne štandardy v liečbe karcinómu rekta a anu zahŕňajú multidisciplinárny prístup, ktorý zahŕňa chirurgickú, onkologickú a radioterapeutickú terapiu. Vďaka pokrokom v jednotlivých modalitách a optimalizácii liečebných stratégií sa výsledky liečby u pacientov s týmito onkologickými onemocneniami stále zlepšujú. Primárnym liečebným postupom u lokálne pokročilých nádorov rekta je TME, zatiaľ čo cieľom RT a CHT je minimalizácia rizika lokálnych aj vzdialených recidív. Pri voľbe najvhodnejšej predoperačnej terapie sa volí medzi krátkym a dlhým režimom. Spočiatku bol prístup s využitím konkomitantnej chemorádioterapie kontroverzný, ale vo svetle doteraz prezentovaných dôkazov sa táto stratégia stáva u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom konečníka s vysokorizikovými znakmi štandardom starostlivosti. V súčasnosti sa už mnohé ďalšie štúdie sa zaoberajú aj medicínskou otázkou, či by TNT dokázala svojim účinkom ušetriť pacientov od zatiaľ štandardného chirurgického zákroku. U karcinómu anu je metódou voľby predovšetkým konkomitantná chemorádioterapia, uplatňujú sa však aj ďalšie liečebné stratégie. Moderné technológie ako IMRT alebo stereotaktická rádioterapia umožňujú dávkovanie rádioterapie s vyššou presnosťou, čo vedie k lepšiemu zničeniu nádoru a zároveň minimalizuje poškodenie okolitého zdravého tkaniva. Využitím týchto konformnejších stratégií možno aplikovať vyššie dávky do cieľového objemu za šetrenia okolitých zdravých a kritických orgánov a zachovania kratšieho celkového času liečby. Kombináciou možných liečebných prístupov možno dosiahnuť optimálnejšie výsledky a zvládanie liečby u jednotlivých individuálnych pacientov. Základom plánovania a organizácie liečby je multidisciplinárny tím, ktorý zahŕňa klinických onkológov, rádiológov, chirurgov, patológov a ďalších odborných špecialistov.

Napriek pokrokom v liečbe karcinómu rekta a anu existujú stále výzvy, ako napríklad optimalizácia individuálnej liečby pre každého pacienta, zlepšenie metód diagnostiky a sledovania choroby a minimalizácia komplikácií spojených s liečbou. Neustále prebiehajúce

výskumy a klinické štúdie posúvajú hranice v liečbe a zlepšujú prognózu pacientov. Je však dôležité, aby sa tento pokrok odzrkadlil aj vo verejnom zdravotníctve a praxi onkológie, aby sa zabezpečili čo najlepšie výsledky pre pacientov trpiacich týmito ochoreniami. Stratégie implementácie týchto pokrokov sa však rýchlo vyvíjajú a možno teda očakávať prínosné budúce zmeny v spôsobe, akým liečime tieto karcinómy dnes.

Významným aspektom v manažmente karcinómu rekta a anu je tiež prevencia a včasná detekcia. Edukácia o rizikových faktoroch, pravidelné skriningové testy a ranné príznaky by mali byť podporované, aby sa minimalizovalo riziko vzniku týchto nádorov a zlepšilo sa ich prežívanie. Celkovo je dôležité, aby sa poskytovala komplexná starostlivosť pacientom s karcinómom rekta a anu, ktorá zahŕňa nielen liečbu, ale aj podporu a starostlivosť o ich celkový fyzický a emocionálny blahobyt.

## 6. REFERENČNÝ ZOZNAM

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.

ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ a Jiří VORLÍČEK. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. Praha: Galén, 2010. ISBN 978-80-7262-648-9.

AFFLECK, Arthur, Marina Affi KOPROWSKI, Nima NABAVIZADEH a Vassiliki Liana TSIKITIS. The evolution of rectal cancer treatment: the journey to total neoadjuvant therapy and organ preservation. *Annals of Gastroenterology* [online]. 2022, **35**(3), 226-233 [cit. 2023-12-16]. ISSN 17927463. Dostupné z: doi:10.20524/aog.2022.0712

ALEKSANDROVA, Krasimira, Tobias PISCHON, Mazda JENAB, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Medicine* [online]. 2014, 12(1), 1-15 [cit. 2023-12-24]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-014-0168-4

BACH, Simon P, Alexandra GILBERT, Kristian BROCK, et al. Radical surgery versus organ preservation via short-course radiotherapy followed by transanal endoscopic microsurgery for early-stage rectal cancer (TREC): a randomised, open-label feasibility study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2021, 6(2), 92-105 [cit. 2023-12-16]. ISSN 24681253. Dostupné z: doi:10.1016/S2468-1253(20)30333-2

ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada, 2013. ISBN 9788024747880.

GLYNNE-JONES, R., L. WYRWICZ, E. TIRET, G. BROWN, C. RÖDEL, A. CERVANTES a D. ARNOLD. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [online]. 2017, 28(suppl. 4), 22-40

[cit. 2023-12-24]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdx224

GLYNNE-JONES, R., P.J. NILSSON, C. ASCHELE, V. GOH, D. PEIFFERT, A. CERVANTES a D. ARNOLD. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [online]. 2014, **25**(suppl. 3), 10-20 [cit. 2024-02-10]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdu159

GRANEY, Michael J. a GRANEY, Charles M. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. Online. *Diseases of the Colon & Rectum*. 1980, roč. 23, č. 6, s. 432-441 [cit. 2023-12-15]. ISSN 0012-3706. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/BF02586797>

GUREN, Marianne Grønlie, Christine UNDSETH, Bernt Louni REKSTAD, Morten BRÆNDENGEN, Svein DUELAND, Karen-Lise Garm SPINDLER, Rob GLYNNE-JONES a Kjell Magne TVEIT. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology* [online]. 2014, 113(2), 151-157 [cit. 2024-01-27]. ISSN 01678140. Dostupné z: doi:10.1016/j.radonc.2014.11.021

HAWKINS, Alexander T., Katherine ALBUTT, Paul E. WISE, Karim ALAVI, Ranjan SUDAN, Andreas M. KAISER a Liliana BORDEIANOU. Abdominoperineal Resection for Rectal Cancer in the Twenty-First Century: Indications, Techniques, and Outcomes. *Journal of Gastrointestinal Surgery* [online]. 2018, 22(8), 1477-1487 [cit. 2023-12-15]. ISSN 1091-255X. Dostupné z: doi:10.1007/s11605-018-3750-9

IHNÁT, Peter. Karcinom rekta: od diagnózy po multidisciplinární léčbu. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3219-5.

ISLAMI, Farhad, Jacques FERLAY, Joannie LORTET-TIEULENT, Freddie BRAY a Ahmedin JEMAL. International trends in anal cancer incidence rates. *International Journal of Epidemiology* [online]. 2017, 46(3), 924-938 [cit. 2024-02-06]. ISSN 0300-5771. Dostupné z: doi:10.1093/ije/dyw276

LIRICI, Marco Maria a Cristiano G. S. HÜSCHER. Techniques and technology evolution of

rectal cancer surgery: a history of more than a hundred years. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* [online]. 2016, 2016-06-22, 25(5), 226-233 [cit. 2023-12-16]. ISSN 1364-5706. Dostupné z: doi:10.1080/13645706.2016.1198381

MEYER, Jeffrey a Lisa KACHNIC, (ed.). *Anal Cancer* [online]. 1. Cham: Springer International Publishing, 2019 [cit. 2024-02-07]. ISBN 978-3-030-20252-1. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-20253-8

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.

PAPACCIO, Federica, Susana ROSELLÓ, Marisol HUERTA, Valentina GAMBARDELLA, Noelia TARAZONA, Tania FLEITAS, Desamparados RODA a Andres CERVANTES. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer. *Cancers* [online]. 2020, 12(12), 3611, 1-12 [cit. 2023-12-17]. ISSN 2072-6694. Dostupné z: doi:10.3390/cancers12123611

PATEL, Uday B., Fiona TAYLOR, Lennart BLOMQUIST, et al. Magnetic Resonance Imaging–Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2011, 29(28), 3753-3760 [cit. 2023-12-15]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2011.34.9068

POSPÍŠIL, Petr a Pavel ŠLAMPA. Postavení radioterapie v léčbě karcinomu rekta. *Klinická Onkologie* [online]. 2020, 33(Suppl 1), 38-47 [cit. 2024-02-21]. ISSN 0862495X. Dostupné z: doi:10.14735/amko2020S38

RAO, S., M.G. GUREN, K. KHAN, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology* [online]. 2021, 32(9), 1087-1100 [cit. 2024-02-07]. ISSN 09237534. Dostupné z: doi:10.1016/j.annonc.2021.06.015

RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK a Jiří BARTOŠ, 2013. Neoadjuvantní léčba karcinomu



rekta. Onkologie. 7(6), 287-290. ISSN 1803-5345.

SOBIN, L.H., Mary K. GOSPODAROWICZ, Christian WITTEKIND. TNM: klasifikace zhoubných novotvarů. Česká verze 2011. Přeložil MUDr. J. NOVÁK. Praha: [Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky], 2011. ISBN 978-80-904259-6-5.

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 8072622765.

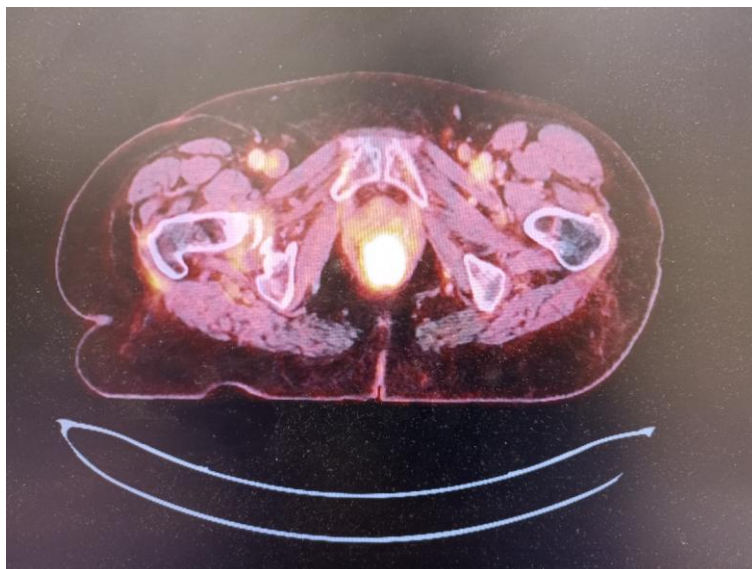
VÍTEK, Pavel a Jan NOVOTNÝ, 2015. Karcinom anu. Onkologie. 9(6), 268-271. ISSN 1803-5345.

ZAVORAL, Miroslav, Gabriela VOJTĚCHOVÁ a Štěpán SUCHÁNEK. Klasifikace kolorektálního karcinomu. Onkologie. 2013, 7(4), 172-175. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

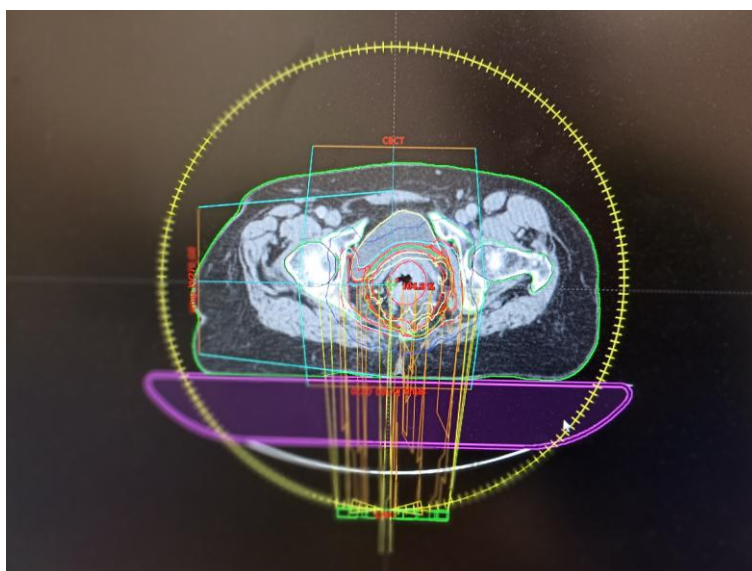
## 7. ZOZNAM SKRATIEK

APR - abdominoperineálna resekcia  
AT – adjuvantná terapia  
cCR – clinical complete response  
CT – výpočetná tomografia (computed tomography)  
CRT/CHRT – chemorádioterapia  
DARE – digitálne anorektálne vyšetrenie  
DRE – digitálna rektálna endoskopia  
ERUS – endorektálny ultrazvuk  
Gy – gray (jednotka radiačnej dávky)  
HIV – human immunodeficiency virus  
HPV – human papillomavirus  
HRA – anoskopia s vysokým rozlíšením (high-resolution anoscopy)  
CHT - chemoterapia  
IMRT – rádioterapia s modulovanou intenzitou  
LARC - lokálne pokročilý rektálny karcinóm  
MR – magnetická rezonancia  
pCR – patologická kompletná odpoveď (pathological complete response)  
RT – rádioterapia  
RTG - rentgen  
SCCA – skvamózny karcinóm anu (squamous cell carcinoma of the anus)  
SCPRT – krátky režim predoperačnej RT (short-course preoperative RT)  
tDrTF – time to disease-related treatment failure  
TEM - transanálna endoskopická mikrochirurgia  
TME - totálna mezorektálna excízia  
TRUS – transrektálna ultrasonografia  
TNT – totálna neoadjuvantná terapia  
US – ultrasonografia  
VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

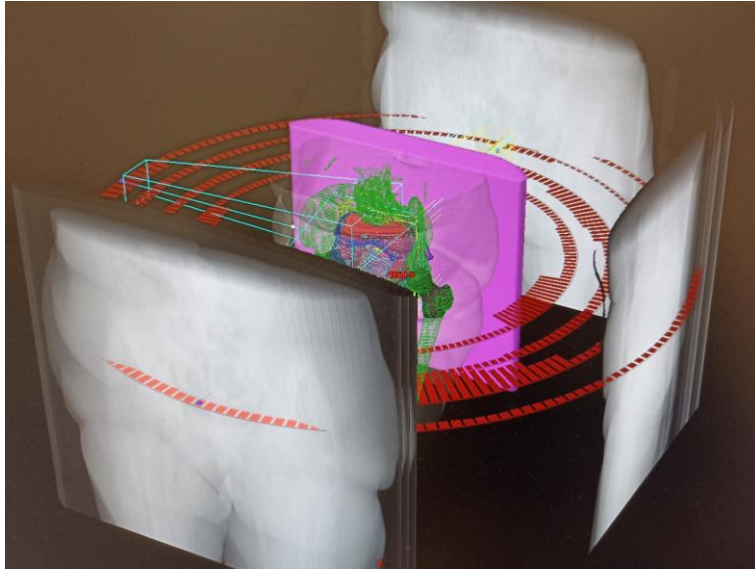
## 8. OBRAZOVÉ PRÍLOHY



Obr. 1 PET/CT zobrazenie u nádoru rekta



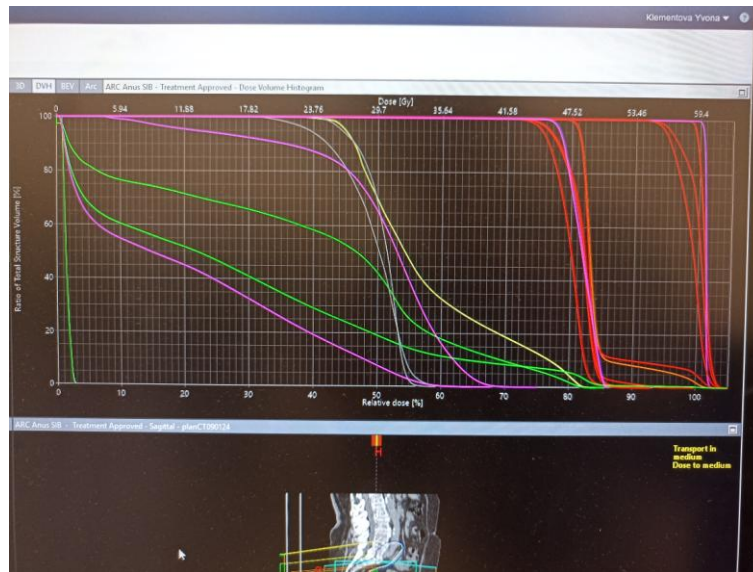
Obr. 2 Izodózy a cieľové objemy u nádoru rekta



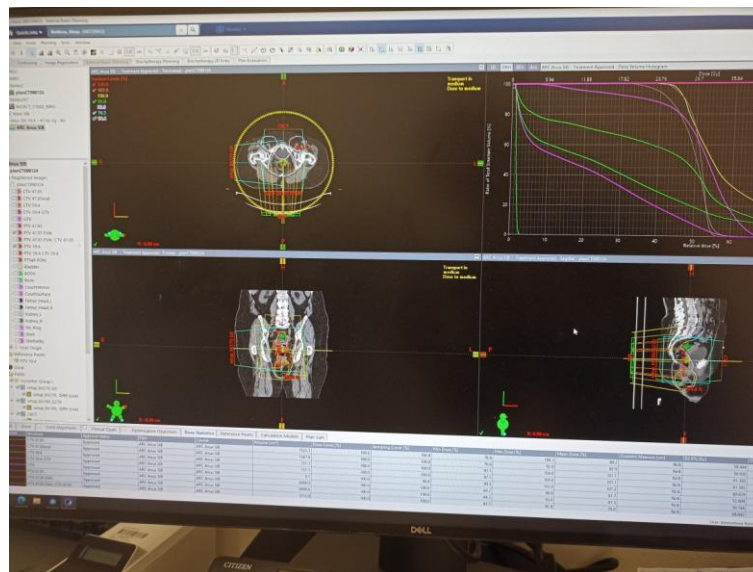
**Obr. 3 3D zobrazenie cieľových objemov u nádoru rekta, technika VMAT**



**Obr. 4 3D rekonštrukcia u nádoru anu**



**Obr. 5 Histogram pri plánovaní ožarovania nádoru anu**



**Obr. 6 Plánovacia stanica na oddelení onkologickej kliniky**