

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Rebecca Závadská

Konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta

Bakalárska práca

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

Olomouc 2018

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

Olomouc 30. apríla 2018

podpis

Ďakujem pánovi MUDr. Vlastislavovi Šrámkovi, Ph.D., MBA za odborné vedenie a cenné rady pri vypracovaní tejto bakalárskej práce.

Anotácie

Typ záverečnej práce: Bakalárska práca

Téma práce: Kombinovaná terapia nádorových ochorení

Názov práce: Konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta

Názov práce v AJ: Concomitant chemoradiotherapy of rectal cancer

Dátum zadania: 2017-06-01

Dátum odovzdania: 2018-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci

Fakulta zdravotnických věd

Ústav radiologických metod

Autor práce: Závadská Rebecca

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

Oponent práce: MUDr. Yvona Klementová

Abstrakt v SJ: Bakalárska práca sumarizuje informácie o liečbe karcinómu rekta. Opisuje samostatnú liečbu rádioterapiou a chemoterapiou ako aj kombináciu týchto dvoch modalít – chemorádioterapia. Taktiež porovnáva účinky a prejavy toxicity u pacientov, ktorí absolvovali neoadjuvantnú a adjuvantnú konkomitantnú chemorádioterapiu.

Abstrakt v AJ: The bachelor thesis summarises information about the therapy of rectal cancer. It describes the independent treatments of radiotherapy and chemotherapy, but also the combination of these two modalities – chemoradiotherapy. It also compares the effects and signs of toxicity in patients that underwent neoadjuvant and adjuvant concomitant chemoradiotherapy.

Kľúčové slová v SJ: karcinóm rekta, chemoterapia, rádioterapia, konkomitantná chemorádioterapia

Kľúčové slová v AJ: rectal cancer, chemotherapy, radiotherapy, concomitant chemoradiotherapy

Rozsah: 53/15

Obsah

Úvod	6
1. Karcinóm rekta	8
1.1 Epidemiológia.....	8
1.2 Etiologické faktory	8
1.3 Diagnóza karcinómu rekta v ČR	10
1.4 Klasifikácia karcinómu rekta.....	12
2. Chemoterapia a rádioterapia karcinómu rekta.....	14
2.1 Chemoterapia karcinómu rekta.....	14
2.2 Rádioterapia karcinómu rekta.....	17
2.3 Cieľená liečba monoklonálnymi protilátkami.....	19
3. Konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta	22
3.1 Neoadjuvantná konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta	24
3.2 Adjuvantná konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta.....	26
3.3 Nežiaduce účinky konkomitantnej chemorádioterapie.....	28
Diskusia	29
Záver	31
Zoznam bibliografických odkazov	32
Zoznam skratiek	36
Zoznam príloh	38
Prílohy	39

Úvod

Karcinóm rekta je spolu s karcinómom hrubého čreva najčastejším malígnym nádorom gastrointestinálneho traktu (Becker et al., 2005, s. 505). Stáva sa tak závažným zdravotným problémom, ktorý by mal byť v popredí celkovej zdravotnej politiky štátu a verejnosť by mala byť kontinuálne informovaná, ako tomuto ochoreniu predchádzať a aké sú možnosti súčasnej diagnostiky a liečby (Vyzula, 2009, s. 10).

Najčastejšou formou karcinómu rekta je adenokarcinóm. Iba 10% karcinómov sú mucinózne karcinómy a vzácne sa v tejto oblasti vyskytujú karcinómy z prstencových buniek. Iba v 0,1% prípadov všetkých nádorov rekta ide o karcinoid rekta (Horák et al., 2013, s. 128).

Samotným základom liečby karcinómu rekta je radikálny chirurgický zákrok (Šlampa et al., 2007, s. 155). Základnou metódou pri liečbe je aj chemorádioterapia. V neoadjuvantnej a adjuvantnej liečbe sa v súčasnosti využíva kombinácia chemoterapie a rádioterapie. Na základe výsledkov štúdií je možné tvrdiť, že pri aplikovanej kombinácii predoperačnej konkomitantnej chemorádioterapie dochádza k dosiahnutiu lepších liečebných výsledkov (Šlampa, 2009, s. 44).

V prvej kapitole sa práca venuje problematike karcinómu rekta, epidemiológii, etiologickým faktorom, klasifikácii a súčasnému stavu v Českej republike. V druhej kapitole popisuje samostatnú chemoterapiu a rádioterapiu pri liečbe karcinómu rekta a ich negatívne účinky na pacienta, taktiež cieľnú liečbu monoklonálnymi protilátkami. V tretej kapitole sa zaoberá konkomitantnou chemorádioterapiou, neoadjuvantnou a adjuvantnou konkomitantnou chemorádioterapiou a ich nežiaducimi účinkami. Zároveň porovnáva výsledky štúdií, ktoré sa zaoberali nielen výsledkami, ktoré sa dosiahli u pacientov aplikáciou anjuvantnej a neoadjuvantnej liečby, ale aj porovnanie toxicity oboch foriem konkomitantnej chemorádioterapie.

Hlavným cieľom práce je sumarizácia poznatkov o konkomitantnej chemorádioterapii pri liečbe karcinómu rekta.

Súčasne je cieľom práce vytvorenie krátkeho všeobecného prehľadu o karcinóme rekta a vytvorenie prehľadu incidencie a mortality v Českej republike. Ďalším cieľom je charakteristika rádioterapie, chemoterapie a cielenej liečby monoklonálnymi protilátkami pri

karcinóme rekta a porovnanie účinkov a prejavov toxicity u pacientov, ktorí absolvovali neoadjuvantnú a adjuvantnú konkomitantnú chemorádioterapiu.

Pre uvedenie do danej problematiky bola využitá následná vstupná literatúra:

1. VYSLOUŽIL, K.. *Komplexní léčba nádoru rekta*, Praha: Grada, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8.
2. ADAM, Z. – VORLÍČEK, J. et al., *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, 2. vydání, Praha: Grada, 2004, 696 s. ISBN 80-247-0896-5.
3. HOLUBEC, L. a kol. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*, Praha: Grada, 2004. 194 s. ISBN 8024706369.

K tvorbe bakalárskej práce boli využité odborné články a publikácie získané pomocou rešeršnej činnosti. Pre vyhľadávanie boli použité databázy Medvik, PubMed a Google Scholar. Hlavným vyhľadávacím jazykom bol anglický a český jazyk. Zvolené anglické kľúčové slová: rectal cancer, radiotherapy, chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy. České kľúčové slová: karcinom rekta, radioterapie, chemoterapie, konkomitantní chemoradioterapie

Výsledkom rešeršnej činnosti bolo dohľadanie 42 odborných článkov. Pre spracovanie bakalárskej práce bolo využitých vyše 20 článkov. Ostatné zdroje neboli použité z dôvodu nedostatku informácií potrebných pre spracovanie práce. Celkový počet použitých dokumentov je 42.

1. Karcinóm rekta

Karcinóm rekta patrí z hľadiska epidemiologického, etiologického a histologického medzi kolorektálne karcinómy (Doležalová – Horová, 2007, s. 156). Karcinómy rekta sú závažným ochorením, pretože ich hlavné príznaky sú často prisudzované hemoroidálnym ochoreniam (Hoch et al., 2014, s. 553).

1.1 Epidemiológia

Karcinóm rekta je častým zhubným ochorením gastrointestinálneho traktu. Prevalencia všetkých kolorektálnych karcinómov podlieha značným geografickým rozdielom. Nízke hodnoty dosahujú v Afrike, Strednej a Južnej Amerike, vyššie hodnoty sú zaznamenané v USA, Kanade, Japonsku a najvyššie v západnej Európe, Škandinávii, Austrálii a na Novom Zélande. Podľa rôznej incidencie podlieha aj úmrtnosť na karcinóm rekta značným geografickým výkyvom s nízkymi hodnotami v rozvojových krajinách a vysokými v Európe a na Novom Zélande. Ukazuje sa, že v niektorých populáciách v priebehu jednej dekády úmrtnosť na karcinóm rekta stúpa a v iných klesá (Becker et al., 2005, s. 505). Prognózu u karcinómu rekta ovplyvňujú rozhodujúcou mierou 2 faktory – štádium nádoru (TNM) a grading (G) a kvalita chirurgickej starostlivosti.

Incidenca karcinómu rekta predstavuje približne tretinu všetkých kolorektálnych nádorov. V európskych štátoch trpí týmto ochorením 15 – 25 pacientov na 100 000 obyvateľov (Hoch et al., 2014, s. 553). U mužov je to 4. najčastejší druh rakoviny a 5. u žien. Karcinóm konečníka je 6. najčastejšou príčinou úmrtia z dôvodu rakoviny u mužov a 7. najčastejšou u žien (Becker, 2005, s. 506).

Karcinóm rekta je ochorením vyššieho veku, 22% pacientov je však mladších ako 60 rokov. Vyskytuje sa častejšie u mužov (Horák et al., 2013, s. 126),

1.2 Etiologické faktory

Etiologické faktory sú identické ako u nádorov hrubého čreva (Hoch et al., 2014, s. 553). Vznik karcinómu rekta je multifaktoriálny, mnohokrát vzniká na základe vrodených

a genetických zmien. Tieto faktory sa delia na exogénne a endogénne. Medzi exogénne patria stravovacie a životné návyky. Endogénne faktory sú hereditárne a familiárne (Jech a Hoch, 2004, s. 81).

Incidencia kolorektálneho karcinómu prirodzene narastá s vekom, rovnako ako pri iných nádoroch. Je dôsledkom vzniku rôznych génových abnormalít spolu s vplyvmi prostredia. V etiológii sa podľa Doležalovej – Horovej et al. (2007, s. 156) uplatňuje vplyv herpetických vírusov HSV – 2, papilomavírusov HPV – 16, 18, vírusov HIV, imunosupresie po transplantácii orgánov a po rádioterapii v oblasti panvy. Ďalej majú vplyv na vznik CRC chronické perianálne ochorenia ako análne fistuly a fisury, *condylomata acuminata*, intraepiteliálna análna neoplázia, *ca in situ*, *morbus Bowen*, *morbus Paget*, homosexuálna orientácia u mužov, u žien signifikantne súvisí so skúsenosťou s análnym pohlavným stykom do 30 rokov, nad 30 rokov nesignifikantne. Predchádzajúca liečba cervikálnej neoplázie, anamnéza pohlavne prenosného ochorenia u partnera ako *gonorhea*, *syphilis*, *herpes genitalis*, *condylomata acuminata*. Dokázaným rizikovým faktorom je aj fajčenie (Doležalová – Horová, 2007, s. 156). Výskyt karcinómu rekta je do značnej miery ovplyvnený aj vekom. V USA je incidencia do veku 45 rokov asi 10, do 55 rokov 30, do 65 rokov 90 a do 75 rokov 200/100 000. Takisto pohlavie je jedným z ovplyvňujúcich faktorov výskytu CRC. U mužov sa vyskytuje častejšie ako u žien (Giardiello et al., 2009, s. 1669).

Exogénnym faktorom, ktorý zapríčiňuje vyšší výskyt karcinómu rekta vo vyspelých štátoch je zvýšený príjem potravy s veľkým podielom tuku, konzumácia veľkého množstva červeného mäsa (Vyzula, 2009, s. 8), upraveného vyprážaním, pečením a údením. Takáto forma úpravy mäsa vedie k vzniku kancerogénnych nitrosamínov a amidov (Jech a Hoch, 2004, s. 81). Ďalšími negatívnymi exogénnymi faktormi je aj potrava, ktorá obsahuje nedostatok vlákniny a nedostatok fyzickej aktivity, spojenej s obezitou (Vyzula, 2009, s. 8). Naopak, medzi protektívnymi faktormi sa objavuje nielen strava s vyšším obsahom vlákniny, ale tiež príjem dostatočného množstva vápniku, vitamínu D, kyseliny listovej, metionínu, selénu, betakaroténu a vitamínu C. Je dokázaná aj priama väzba medzi vzostupom telesnej váhy a vznikom karcinómu rekta. Aj v Českej republike ovplyvňuje obezita zvýšený výskyt karcinómu rekta. Konzumácia alkoholických nápojov, najmä piva, patrí medzi faktory, ktoré výskyt tohto ochorenia podporuje (Bednařík, 2008, s. 172). U konzumentov vína je riziko nižšie. Za rizikovú dávku sa považuje viac ako 15 g/deň alkoholu (Platz, et al., 2000, s. 581).

Celú populáciu je možné rozdeliť na skupinu s priemerným rizikom vzniku ochorenia – označovanú ako sporadický karcinóm, skupinu s vyšším rizikom a skupinu s vysokým rizikom vzniku rakoviny. Do skupiny s vysokým rizikom patria osoby s pozitívnou rodinnou anamnézou ochorenia. Riziko vzniku nádorového ochorenia je u príbuzných prvého stupňa oproti anamnesticky nemej skupine dvojnásobné. Ďalej do nej patria chorí s nešpecifickými črevnými zápalmi, postihujúcimi konečník. Nádory konečníka, ktoré vznikajú na základe nešpecifických črevných zápalov ako ulcerózna kolitída a Crohnova choroba, sa podieľajú na 5 – 7% všetkých diagnostikovaných nádorov. Pre pacienta s ulceróznou kolitídou je individuálne riziko oproti normálnej populácii podstatne vyššie a obvykle rastie po 10 rokoch trvania ochorenia exponenciálne. Predstupňom týchto nádorov je dysplázia. Do skupiny s vyšším rizikom vzniku ochorenia patria pacienti po implantácii ureteru do rektosigmatu. Tento výkon sa však už prakticky nevykonáva. Skupina s vysokým rizikom vzniku karcinómu rekta zahŕňa hereditárne formy ochorenia. Patria sem autozomálne dominantné ochorenia, akými je familiárna polypóza. Na jej základe vzniká najmenej 1% ochorení. Pokroky molekulárnej biológie umožňujú v postihnutých rodinách rozlíšiť nositeľov mutácie - APC génu a jedincov bez rizika. Gardnerov syndróm je fenotypickou variantou familiárnej polypózy s vyslovene extrakolickou manifestáciou (Horák et al., 2013, s. 125).

1.3 Diagnóza karcinómu rekta v ČR

Keďže karcinóm rekta sa z hľadiska epidemiologického, etiologického a histologického radí medzi kolorektálne karcinómy (Doležalová – Horová, 2007, s. 156), väčšina autorov uvádza incidenciu a mortalitu súhrnne pre kolorektálne karcinómy.

Česká republika vedie už niekoľko rokov popredné priečky v rebríčku svetovej incidencie a mortalite na toto zhubné ochorenie (Zavoral et al., 2013, s. 172). Napriek tejto skutočnosti Vyzula (2009, s. 5) uvádza, že incidencia kolorektálneho karcinómu v Českej republike stagnuje a mortalita dokonca mierne klesá. Kolorektálny karcinóm je však najčastejším onkologickým ochorením u oboch pohlaví s vekovou preferenciou v 7. dekáde života (Vyzula, 2009, s.5). Ročne sa diagnostikuje v ČR okolo 8000 nových prípadov. Približne 3700 pacientov zomrie v dôsledku tejto diagnózy. Najčastejšie je diagnostikovaný vo veku 65 – 75 rokov (Zavoral et al., 2016, s. 41).

Na portáli www.svod.cz vytvoril kolektív autorov projekty na podporu kvality zdravotnej starostlivosti. Portál pracuje s dátami Národného onkologického registru. V tomto registri nájdeme štatistiky zamerané priamo na karcinóm rekta. Grafy zaznamenávajú mortalitu a incidenciu v časovom období 1977-2015 v Českej republike a na 100 000 osôb. (viz obrázok č. 1)

Najvyššia incidencia karcinómu rekta bola v Českej republike v roku 2014 22,8/100 000 obyvateľov. V roku 2015 bolo zaznamenaných 20,72/100 000 obyvateľov. Výskyt prípadov má za poslednú dekádu kolísajúcu tendenciu. Najvyššia mortalita bola zaznamenaná v roku 1999 a to 13,6/100 000 osôb. Mortalita má v poslednej dekáde mierne klesajúcu tendenciu. V roku 2008 bola mortalita 12,24/100 000 osôb. V roku 2015 to bolo už len 10,41 /100 000 obyvateľov.

Viac pacientov s karcinómom rekta je mužského pohlavia. Za celé sledované obdobie sa incidencia u žien nevyšplhala vyššie ako na 15,88/100 000 osôb v roku 2008, u mužov bola takáto nízka hodnota zaznamenaná pred 41 rokmi, v roku 1977 15,61/100 000 obyvateľov. V ČR bolo zaznamenaných najviac pacientov mužov v roku 2014 - až 30,37/100 000 osôb. V posledných 10 rokoch sa incidencia u mužov pohybuje v rozmedzí 27,75 – 30,37/100 000. V roku 2015 bola incidencia 27,89/100 000. U žien je incidencia v poslednom desaťročí kolísajúca. V roku 2008 predstavovala 15,88/100 000 obyvateľov, v roku 2011 – 15,66 /100 000, a 2015 13,78 /100 000 obyvateľov. (viz obrázok č. 2)

Najvyššia mortalita u mužov v ČR bola zaznamenaná v roku 1999 – 17,39 /100 000 obyvateľov. Od roku 2008 je pokles – v roku 2008 predstavovala mortalita 16,33/100 000 obyvateľov a v roku 2015 13,76/100 000 obyvateľov. U žien bola mortalita v roku 2008 8,31/100 000 obyvateľov a v roku 2015 7,16/100 000 obyvateľov. (viz obrázok č. 3)

V Českej republike je však tiež možné pozorovať isté medziregionálne rozdiely. Najvyšší výskyt bol zaznamenaný v Plzenskom kraji a v kraji Juhočeskom (Vyzula, 2009, s.5).

V Plzenskom kraji je priemerná incidencia za obdobie 1977 – 2015 22/100 000 osôb. V roku 2014 bola dokonca v tomto kraji na úrovni 27,35/100 000 obyvateľov. V Juhočeskom kraji je priemer 20/100 000 osôb. V roku 2013 bola incidencia v tomto kraji 26,71/100 000

osôb. Priemerne najmenej prípadov bolo zaznamenaných v Prahe a v Libereckom kraji, 17/100 000 osôb. (viz obrázok č. 4)

Priemerná mortalita je opäť najvyššia v Plzenskom kraji 14/100 000 osôb. Na území celej Českej republiky sa pohybuje priemerná mortalita na úrovni 10 – 13/100 000 osôb. (viz obrázok č. 5)

Najviac zastúpené je klinické štádium I a III. V roku 2014 bolo štádium I zaznamenané u 6,38/100 000 obyvateľov a štádium III v 6,49/100 000 osôb. V roku 2015 bolo I štádium u 5,67/100 000 osôb prípadov a štádium III v 6,15/100 000 osôb. (viz obrázok č. 6)

V celosvetovom meradle je Česká republika na 7. mieste v incidencii rakoviny hrubého čreva a konečníka. Na prvom mieste je Taliansko, Nemecko a Maďarsko. Za Českou Republikou sa nachádza Nórsko, Kanada a Austrália. (viz obrázok č. 7)

1.4 Klasifikácia karcinómu rekta

Najčastejšou formou nádoru konečníka je tubulárny adenokarcinóm. Maximálne 10% nádorov tvoria mucinózne adenokarcinómy a vzácne sa v tejto oblasti vyskytujú karcinómy z prstencových buniek (Horák et al., 2013, s. 128). Ďalším typom karcinómu rekta je adenoskvamózny karcinóm, medulárny karcinóm a anaplastický karcinóm (Holubec, 2004, s. 33). Len v 0,1% prípadov je prítomný karcinoid rekta. Sarkóm či lymfóm nemajú typickú morfológiu a ich nález v oblasti rekta býva prekvapivý (Horák et al., 2013, s. 128).

Jednotná klasifikácia karcinómu je zásadná na posúdenie rozsahu nádorového ochorenia, na predikciu prežitia, výber vhodnej terapie a hodnotenie efektu liečby. Významná je aj pre dispenzarizáciu chorých a ich blízkych v rámci sekundárnej prevencie. Diagnóza musí byť histologicky overená (Zavoral et al., 2013, s. 172).

TNM klasifikácia zhubných nádorov sa využíva na vytvorenie všeobecného popisu ochorenia a cieľom je určenie stupňa pokročilosti nádoru v čase zahájenia liečby. Pri určovaní rozsahu primárneho nádoru (T) je podstatný stav regionálnych lymfatických uzlín (N) (Sobin et al., 2011, s. 17 – 20). Pri karcinóme rekta sú regionálnymi lymfatickými uzlinami horné, stredné a dolné rektálne hemoroidálne, dolné mezenterické, vnútorné ilické,

mezorektálne – pararektálne, laterálne sakrálne, presakrálne a sakrálne promontoriálne – Gerotove lymfatické uzliny (Sobin et al., 2009, s. 89). Štádium ochorenia odráža mieru rastu a rozsahu nádoru. Vďaka takejto klasifikácii je možná aj výmena informácií medzi jednotlivými liečebnými centrami aj na medzinárodnej úrovni (Sobin et al., 2011, s. 17 - 20).

Kategória T sa stanovuje na základe klinického vyšetrenia, zobrazovacími vyšetřovacími metódami, endoskopiou a/alebo chirurgickou exploráciou. Kategória N sa stanovuje na základe klinického vyšetřenia, zobrazovacími vyšetřovacími metódami a/alebo chirurgickou exploráciou. Kategória M sa stanovuje klinickým vyšetřením, zobrazovacími vyšetřovacími metódami a/alebo chirurgickou exploráciou (Sobin et al., 2009, s. 88). Histologické vyšetřenie vzoriek z regionálnej perirektálnej lymfadenektómie má štandardne zahŕňať 12 a viac lymfatických uzlín (pN0). Histologické vyšetřenie vzoriek z inguinálnej lymfadenektómie má štandardne zahŕňať 6 a viac lymfatických uzlín (pN0). Kategórie pT, pN a pM zodpovedajú kategóriám T, N a M (Doležalová - Horová et al., 2007, s. 155). Kategória M1 sa dopĺňa ešte podľa lokalizácie vzdialených metastáz, napr. PUL – metastázy v pľúcach, OSS – postihnutie skeletu, HEP – pečenné metastázy, BRA – mozog (Adam et al., 2004, s. 138).

Dukes v roku 1932 navrhol Dukesovu klasifikáciu. Pôvodne mala klasifikácia 3 štádiá – Dukes A, B a C. Neskôr bolo pridané štádium D. Aster – Coller následne modifikoval toto delenie a rozdelil B na B1, B2 a B3 pri negatívnych uzlinách, C na C1, C2 a C3. (Wood, 1980, s. 29).

2. Chemoterapia a rádioterapia karcinómu rekta

Liečba karcinómu rekta vyvoláva široké spektrum komplikácií aj napriek účinnému kolorektálnemu screeningu. Až okolo 20% karcinómov je diagnostikovaných v pokročilom IV. štádiu s komplikáciami (Zavoral et al., 2016, s. 47). Liečba karcinómu rekta sa líši od liečby karcinómu hrubého čreva v tom, že je uložený v malej panve a je možné, že tlačí na steny panvy (Bednařík, 2008). Maligne nádory rekta sú typické nielen možnosťou vzdialenej diseminácie ochorenia, ale aj častým vznikom lokálnych recidív. Práve z tohto dôvodu je potrebné zabrániť lokoregionálnym recidívam (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44).

Štandardným postupom pri nádoroch T3, 4 a T2 N1 je predoperačná rádioterapia, alebo ešte lepšie predoperačná konkomitantná chemorádioterapia s 5-fluorouracilom alebo kapecitabínom. Následne podľa pooperačnej histologickej klasifikácie pri nádoroch typu T3, 4 a pN+ je indikovaná polročná pooperačná liečba chemoterapiou. Táto systémová liečba má nenahraditeľný význam, pretože vzdialená diseminácia u pacientov s karcinómom rekta je zistená do 2 – 3 rokov v 30 – 40% prípadov (Bednařík, 2008, s. 174).

Stratégia terapie karcinómu rekta sa riadi jeho lokalizáciou a štádiom choroby. Pri štádiu T1 sa primárne vykonáva radikálny chirurgický výkon, pri štádiu T2 a vyššom, pri vzdialenosti do 15 cm od anu je indikovaná neoadjuvantná aktinoterapia a následne radikálne chirurgické odstránenie tumoru. Nádory so vzdialenosťou viac ako 15 cm od anu nie sú štandardne predožarované (Novák a Holubec, 2014, s. 190).

2.1 Chemoterapia karcinómu rekta

Jurga (2000, s. 818) uvádza, že aj keď karcinóm rekta sa neradí medzi chemosenzitívne karcinómy, využíva sa v multimodálnom prístupe liečby, v adjuvancii, pri liečbe metastatického ochorenia, a v neoadjuvancii v kombinácii s rádioterapiou. Včasné štádiá ochorenia sú liečené jednoduchými chirurgickými alebo endoskopickými výkonmi. V prípade pokročilého štádia karcinómu má v rámci multimodálnej terapie nezastupiteľné miesto chemoterapia (Tomášek a Halámová, 2009, s. 6).

Rozhodovanie o adjuvantnej liečbe vychádza z predoperačného rozsahu ochorenia podľa anorektálnej ultrasonografie a magnetickej rezonancie. Pacienti s I. klinickým štádiom

majú veľmi dobrú prognózu po operačnom výkone a následná liečba nie je u nich väčšinou potrebná. V II. a III. klinickom štádiu je odporúčaná pooperačná sekvenčná chemoterapia na báze 5-FU a chemorádioterapia, (NH Consensus conference, 1990). Indikáciou pre adjuvantnú chemoterapiu je štádium Dukes C. Štádium Dukes B s tumorom, u ktorého je vysoký grading, lymfatická a vaskulárna invázia či perforovaný tumor, je tiež indikáciou na adjuvantnú chemoterapiu. Štandardne sa používa režim s 5-fluorouracilom, leukovorinom, oxaliplatinou alebo irinotekanom (Jurga, 2000, s. 819).

Chemoterapie majú určitý prínos pre pacienta a v parametroch prežívania vedú k zlepšeniu do 40% v štádiu III, menej než 10% v štádiu II. V štádiu II sú v indikácii štandardne využívané klinickopatologické rizikové faktory ako je perforácia čreva, obštrukcia, vysoké hladiny CEA pred výkonom, lymfangioinvázia a perineurálna propagácia, grade III alebo nedostatočný počet revidovaných uzlín (Vítek, 2009, s. 40). U pacientov v pokročilom alebo metastatickom štádiu ochorenia, ktorí sú liečení chemoterapiou, bola zaznamenaná dlhšia celková doba prežitia než u pacientov, ktorí boli liečení len podpornou liečbou (Jurga, 2000, s. 820).

Protinádorová chemoterapia sa vykonáva za pomoci cytostatík, ktoré sú schopné buď úplne zničiť nádorové bunky alebo aspoň zabrániť ich rastu. Zvyčajne sa podáva vnútrožilnými injekciami alebo transfúziami, niekedy vo forme tabliet. Krvou sa dostávajú do celého organizmu a pôsobia aj na vzdialené nádorové bunky. Väčšinou sa chemoterapia aplikuje ambulantne. Väčšina cytostatík si vyžaduje podanie vnútrožilnej infúzie. Pri dlhodobej liečbe, kedy je nutné opakované podanie infúzií môže dochádzať k podráždeniu povrchových žíl a zápalovým komplikáciám. Krátkodobo je možné zaviesť centrálny katéter do podklúčnej žily, čo sa vykonáva väčšinou u pacientov na lôžkovom oddelení. Ambulantným pacientom sa väčšinou zavádza vnútrožilný port. Implantuje sa väčšinou ambulantne s lokálnou anestéziou a výkon trvá približne 30 – 40 minút. Podávanie chemoterapie vo forme tabliet je možné najmä pri zahájení liečby, kedy ešte nie je zaistený dobrý dlhodobý žilný prístup u pacientov vyšších vekových kategórií alebo pri konkomitantnej chemorádioterapii (Suchánek et al., 2012, s. 22).

5-fluorouracil (5-FU) sa v liečbe karcinómov používa viac ako 30 rokov. Aj v súčasnosti je dôležitou súčasťou chemoterapeutických režimov. 5-FU sa intracelulárne transformuje na niekoľko cytotoxických metabolitov. Pôsobí inhibíciu tymidilátsyntetázy,

klúčového enzýmu pre syntézu tymidínu a tým blokuje tvorbu DNA. Ďalší metabolit sa priamo inkorporuje do DNA a blokuje jeho funkciu. Negatívne ovplyvňuje RNA. 5-FU je určený na parenterálnu aplikáciu. V pečeni rýchlo metabolizuje a iba malá časť je v nezmenenej forme vylúčená obličkami a tým je možná priama aplikácia do pečene cestou *arteria hepatica*.

Kapecitabín je prekurzor 5-FU, ktorý sa najprv metabolizuje v organizme na účinné cytostatikum. Vďaka nemu dosahuje 5-FU vyššiu koncentráciu v tkanive nádoru než v normálnych tkanivách. Výhodou je perorálna aplikácia. Kombinuje sa s oxaliplatinou alebo irinotekanom. Terapeutické výsledky sú porovnateľné s 5-FU. Výhodou je aj nízky výskyt hnačiek a nevoľností.

Tegafur je cytostatikum, ktoré sa po perorálnom podaní mení na 5-FU. Pri liečbe karcinómu sa používa menej často ako vyššie uvedené cytostatiká. Prejavmi toxicity je anorexia, nauzea, zvracanie, hnačky, enteritída, duodenálny vred, alopecia a myelosupresia.

Leukovorin je derivát kyseliny listovej, ktorý sa využíva v liečbe kolorektálnych karcinómov v kombinácii s 5-FU a potenciuje jeho účinok. Používa sa perorálne alebo i. v. pred aplikáciou 5-FU alebo ako natrium-folinát s 5-FU v jednej infúzii.

Irinotekan je inhibítor topoisomerázy I. Je určený k parenterálnej aplikácii. Využíva sa pri metastatických kolorektálnych karcinómoch.

Oxaliplatina je platinový derivát novej generácie a aplikuje sa parenterálne. Narúša štruktúru DNA a výsledkom je protinádorový efekt. Pri liečbe metastatického kolorektálneho karcinómu sa kombinuje s 5-fluorouracilom a leukovorinom (Tomášek a Halámková, 2009, s. 6 - 7).

K nežiaducim účinkom patrí nevoľnosť a zvracanie, strata chuti k jedlu alebo odpor voči konkrétnym potravinám. Na zmiernenie nevoľnosti je vhodné nastavenie diéty, častejšie jedenie malých porcií, chladnejšej teploty a vyhýbať sa sytým nápojom. Ďalšou možnosťou je podávanie antiemetík. Vplyvom cytostatík môže dôjsť aj k poškodeniu buniek kostnej drene s anémiou, neutropéniou a trombocytopéniou. Alopecia pri liečbe tohto typu karcinómu nie je častá. Najviac sa vyskytuje pri použití irinotekanu. Často sa objavuje poškodenie slizníc v oblasti ústnej dutiny alebo tvorba áft, ale aj po celej dĺžke tráviaceho traktu s následnou

hnačkou. 5-FU a kapecitabín môže počas liečby spôsobiť začervenanie kože dlaní a chodidiel – syndróm ruka-noha, až tvorbu pľuzgierov (Suchánek et al., 2012, s. 25).

2.2 Rádioterapia karcinómu rekta

Karcinóm rekta na rozdiel od karcinómu kolónu je možné ožarovať, pretože v ožarovanom poli sa nenachádza rádiosenzitívne tenké črevo (Adam et al., 2004, s. 104). Podľa zámeru sa rádioterapia delí na kuratívnu – radikálnu a paliatívnu rádioterapiu. Cieľom radikálnej je eradikovať nádor a vyliečiť pacienta. Pri mnohých indikáciách je rádioterapia primárnou voľbou liečby, alebo sa môže uplatniť ako rovnako efektívna alternatíva chirurgického zákroku. Hlavným cieľom paliatívnej rádioterapie je odstránenie či aspoň zmiernenie symptómov nádorového ochorenia, bolesti, či zníženie rizika patologických fraktúr. Podľa polohy zdroja pri liečbe sa delí na telerádioterapiu (TRT) a brachyterapiu (BRT). Pri telerádioterapii je zdroj žiarenia mimo tela ožarovaného pacienta a preniká do ožarovaného ložiska cez kožu. Pri brachyterapii je zdroj žiarenia zavedený do tesnej blízkosti ložiska alebo priamo do orgánu či tkaniva s nádorom či lôžka nádoru (Šlampa et al, 2016, s. 57- 58).

Rádioterapia je podľa Šlampy a Lovasa (2009, s. 44) indikovaná vo všetkých štádiách ochorenia. Včasne diagnostikovaný karcinóm rekta, T1-2 N0 je v ČR riešený prevažne primárnym kuratívnym chirurgickým postupom. Suchánek et al. (2012, s. 23) uvádza, že rádioterapia sa aplikuje najmä pri nádoroch ako neoadjuvantná liečba, s cieľom zmenšiť nádor a umožniť operačný výkon. Podľa Adam et al. (2004, s. 104) je predoperačná rádioterapia považovaná za vhodnú najmä pri veľkých nádoroch T3 a T4, pri neresekabilných alebo hranične resekabilných nádoroch. Pri nádoroch menšieho rozsahu nie je predoperačná rádioterapia nutná, nie je však chybou ju vykonať (Adam et al., 2004, s. 104). Vzhľadom k lokálnemu relapsu pri lokálne pokročilých nádoroch T3 – 4 N+ je ožarovanie vždy indikované. Pri lokálnej recidíve nádoru sa vykonáva opätovná vonkajšia rádioterapia alebo intraoperačná rádioterapia (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44)

V dnešnej dobe je vonkajšia rádioterapia využívaná pri nasledujúcich indikáciách:

- predoperačná alebo pooperačná liečba s cieľom znížiť riziko lokoregionálnych recidív,

- vzdialené metastázy u predoperačnej rádioterapii s cieľom zmenšiť nádor a umožnenie operability,
- definitívna liečba inoperabilných nádorov,
- liečba lokoregionálnych recidív po predchádzajúcej chirurgickej resekcii,
- paliatívna liečba vzdialených metastáz v kostiach, pľúcach, pečeni a CNS (Vysloužil, 2005, s. 101).

Neoadjuvantná rádioterapia s vysokými dávkami 45 – 60 Gy počas 5 – 7 týždňov môže byť veľmi efektívna v zmysle operability a zabráneniu diseminácie nádoru. Názory na stanovenie dávky neoadjuvantnej rádioterapie nie sú jednotné z dôvodu neprítomnosti štatistických rozdielov vo výsledkoch jednotlivých pracovísk, ktoré používajú rôzne dávky. Dodržať by sa však malo, že minimálna dávka predoperačnej rádioterapie, ktorá vedie k zníženiu rizika lokoregionálnych recidív je 25 Gy v priebehu jedného týždňa s operačným výkonom do 48 hodín po ukončení rádioterapie. Alternatívou je aplikácia 34,5 Gy behom 3 týždňov s operačnou liečbou za 3 – 4 týždne po ukončení rádioterapie alebo aplikácia maximálnej dávky 50 – 60 Gy v priebehu 6 – 7 týždňov s následnou operáciou za 6 – 8 týždňov po ukončení rádioterapie. Existuje však riziko zvýšenia pooperačných komplikácií po aplikácii vysokých dávok predoperačnej rádioterapie. Väčšina štúdií, zameraných na neoadjuvantnú rádioterapiu nie sú randomizované, alebo sú počtom pacientov malé a nemôžu objektívne zhodnotiť účinky tejto formy terapie. Počet panvových recidív je však pri predoperačnej rádioterapii redukovaný bez ohľadu na radiačnú dávku. Medzi nežiaduce účinky predoperačnej rádioterapie najmä pri vyšších dávkach patrí sekundárne hojenie perineálnych operačných rán po amputácii rekta, ktoré vedú k predĺženiu hospitalizácie nielen po aplikácii 34,5 Gy behom troch týždňov ale aj po dávke 25 Gy behom jedného týždňa. Je potrebné aj dôsledne sledovať funkciu zvierača po nízkych resekciách rekta, na ktoré môže mať vplyv aj rádioterapia. Vysoké dávky vedú k funkčným komplikáciám zvierača z dôvodu hypertrofie hladkej svaloviny. Negatívne dôsledky sa objavujú vo forme častejšej stolice, nutkania na stolicu, či poruchy kontinencie. Na rozdiel od takých komplikácií, ktoré sú spôsobené adjuvantnou rádioterapiou, ustupujú (Vysloužil, 2005, s. 101 - 103). Na základe systematických štúdií zameraných na predoperačnú rádioterapiu je možné tvrdiť, že prínos neoadjuvantnej rádioterapie je asi 10% s ohľadom na zlepšenie prežitia. Súčasne sa odporúča zaradenie predoperačnej rádioterapie ako štandard pri lokálne pokročilých karcinómoch rekta (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44) .

Adjuvantná terapia má za cieľ zničiť prípadné zostávajúce nádorové bunky. Samotné ožarovacie časy sú krátke, ale je nutné ich opakovať vo viacerých dávkach (Suchánek et al., 2012, s. 22). Pooperačná rádioterapia je indikovaná u pacientov, ktorí nemali predoperačnú rádioterapiu a u ktorých bol pri operácii zistený nádor väčší ako Dukes A. Pri pacientoch, ktorí absolvovali neoadjuvantnú rádioterapiu odporúča Adam et al. (2004, s. 104) po operácii len adjuvantnú chemoterapiu.

Program „sandwich“ bol zavedený do praxe s cieľom spojiť efekt rýchleho predoperačného ožiarovania s predpokladaným účinkom pooperačnej rádioterapie. Na základe predoperačných vyšetrení bolo u pacientov indikované predožarovanie 22,5 – 25 Gy. Po histopatologickom vyšetrení odstráneného tumoru bolo predoperačné ožiarovanie doplnené pooperačným do plnej dávky 50 – 60 Gy. Jednalo sa o pacientov s karcinómom rekta, ktorý diseminoval do perirektálneho tkaniva lymfatických uzlín. „Sandwich“ technika však nevedla k zníženiu počtu recidív a zlepšeniu výsledkov prežívania. Porovnávacie štúdie tejto techniky s predoperačnou rádioterapiou ukazujú, že predoperačnú rádioterapiu pacienti tolerujú lepšie ako „sandwich“ techniku alebo pooperačnú rádioterapiu (Vysloužil et al., 2005, s. 103).

Od roku 1987 sa uskutočňovala rozsiahla metaanalýza 22 klinických štúdií, ktorá hodnotila postavenie predoperačnej rádioterapie a pooperačnej rádioterapie v porovnaní so samostatným chirurgickým výkonom. Zaradenie predoperačnej aj pooperačnej rádioterapie dokázalo významný pokles výskytu lokálnych recidív v 5 aj 10 rokoch v porovnaní so samotnou chirurgickou liečbou. Celkové prežívanie nebolo ovplyvnené. Bola dokázaná redukcia úmrtnosti o 22% pri biologicky ekvivalentnej dávke 30 a viac Gy (Richter et al., 2013, s. 287).

2.3 Cílená liečba monoklonálnymi protilátkami

Na základe pokroku v identifikácii abnormálnych pochodov v nádorových bunkách vznikol špeciálny prístup targetovej – cielej terapie monoklonálnymi protilátkami, ktoré sú namierené proti jednému antigénu. Existujú aj monoklonálne protilátky, ktoré sa uplatňujú ako inhibítory receptora epidermálneho rastového faktora a receptora vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora – angiogenézy. Výhodou je aditívny až synergický účinok v kombinácii s cytostatikami. Inhibítorom receptora epidermálneho rastového faktora EGFR je

transmembránový receptor. V prípade pacienta s kolorektálnym karcinómom sa exprimuje EGFR vo zvýšenej miere v 72 – 82% a pri metastatických ochoreniach až v 89%. EGFR patrí medzi receptorové tyrozín – kinázy. Tie zabezpečujú rast, diferenciáciu a proliferáciu buniek. Jedná sa o protoonkogén. Reguluje bunkové delenie a rast nádoru, je dôležitým faktorom proliferácie malignít a je potencionálnym markerom horšej prognózy metastázovania a skrátenia prežívania pacientov. Monoklonálnou protilátkou proti EGFR je Cetuximab, Bevacizumab, Panitumumab, Regorafenib a Aflibercept (Prochotský, 2006, s. 401 – 403).

Cetuximab – Erbitux – patrí medzi monoklonálne protilátky typu IgG1. Funguje ako štandardná neselektívna chemoterapia. Cielene sa viaže na receptor EGFR a tým zabraňuje aktivácii receptora a následnému vytvoreniu cesty na prenos signálu, ktorý aktivuje mitotický cyklus. Obmedzí sa tým invázia nádorových buniek do ostatných tkanív a zabráni šíreniu nádoru do ďalších miest. Najčastejším nežiaducim účinkom je riziko kožnej alergickej reakcie, ktorá sa prejavuje zmenami podobnými ako je akné. Patofyziológia kožnej toxicity nie je objasnená, avšak ovplyvňuje kvalitu života pacienta. U približne 5% pacientov sa vyskytuje závažná hypersenzitivita anafylaktického typu. Polovica týchto reakcií môže byť až život ohrozujúca (Kohoutek, 2015, s. 9).

Bevacizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti ligandu VEGF – vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora, ktorý viaže voľný VEGF – A, B a C. Účinne blokuje novotvorbu ciev pri mnohých nádoroch inhibíciou signálnej dráhy VEGF. Indikuje sa v kombinácii s chemoterapeutickým režimom s fluoropyrimidínom, kapecitabínom, oxaliplatinou alebo irinotekanom nielen v prvej ale aj v ďalších líniiach. Medzi nežiaduce účinky patrí kožná toxicita, hnačky, infekcie a pľúcna embólia, gastrointestinálne perforácie, črevné obštrukcie, ileus, krvácanie, hypertenzia, tromboembolizmus, únava, anémia. Krvácanie zo slizníc bolo pozorované u 50% pacientov, avšak krvácavosť je závislá na dávke. U pacientov nad 65 rokov bol spozorovaný zvýšený riziko rozvoja arteriálneho tromboembolizmu a cerebrovaskulárnych príhod, tranzitórnych ischemických atakov a infarktov myokardu (Netíková, 2010, s. 49).

Panitumumab je prvá plne humánna anti-EGFR monoklonálna protilátka, vykazujúca veľkú účinnosť pri nádoroch s nemutovaným wild KRAS génom. Liečebný účinok panitumumabu v monoterapii je prezentovaný najmä v III. fáze a predĺžil čas do progresu v porovnaní s pacientmi, ktorých ochorenie bolo rezistentné na štandardné chemoterapeutické

režimy (Holubec a Fínek, 2012, s. 325). Využíva sa v monoterapii u pacientov, u ktorých zlyhala liečba režimu 5-FU, irinotekanom a oxaliplatinou. Účinok bol dokázaný len u pacientov s exprimujúcimi nádormi nemutovanej formy KRAS, čo predstavuje asi 60% pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom. V skupine pacientov s nemutovaným KRAS v nádorových bunkách malo klinickú odpoveď na panitumumab 17% pacientov. U pacientov s mutáciou KRAS nebola zaznamenaná žiadna odpoveď (Lipská et al., 2009, s. 128).

Regorafenib multikinázový inhibítor je účinný u pacientov s refraktérnym metastatickým kolorektálnym karcinómom na chemoterapiu a biologickú liečbu. Inhibítory angiogenézy sú súčasťou liečby (Andrezálová Vochyanová, 2015, s. 309).

Aflibercept predstavuje anti-VEGF rekombinovaný fúzny proteín, ktorý je zložený z VEGF väzobnej časti s extracelulárnymi doménami ľudského VEGF receptora. Je fúzovaná s Fc porciou ľudského IgG1. Pôsobí ako falošný solubilný receptor. Toxicita liečby je významná. Najčastejšie sa vyskytujú hnačky, stomatitída, infekcie, hypertenzia. 26% pacientov končí liečbu predčasne z dôvodu výskytu týchto nežiaducich účinkov. Predlžuje sice prežívanie o 10% v porovnaní s placebom. Je významným najmä u pacientov so symptomatickým a rýchlo progredujúcim metastatickým kolorektálnym karcinómom (Andrezálová Vochyanová, 2015, s. 309).

Monoklonálne protilátky sú špecificky namierené proti nádorovým antigénom. Sú stále v štádiu výskumu. Efekt nie je závislý na bunkovom cykle. Pôsobia na mikrometastázy väčšinou v pokojovej fáze cyklu. V roku 1998 bolo za 7 rokov sledovania pacientov po resekcii karcinómu rekta v štádiu Dukes C po pooperačnej aplikácii zaznamenaná redukcia mortality o 32% a celková redukcia rekurencie ochorenia týkajúca sa vzdialených metastáz o 23% (Prochotský, 2006, s. 237). Inhibítory EGFR – monoklonálne protilátky proti EGFR sú účinné v monoterapii alebo v kombinácii s chemoterapiou len u pacientov s nemutovaným KRAS kolorektálnym karcinómom. Inhibítor EGFR predlžuje medián prežitia bez progresie nezávisle od línie liečby, v ktorej bol použitý. Zvyšuje odpoveď u pacientov s wild KRAS aj v štúdiách, ktoré nenaplnili cieľ ako prežívanie bez progresie alebo celkové prežitie. Cetuximab a panitumumab majú rovnaký účinok a je možnosť ich využiť aj v monoterapii. Je ešte stále otázne, či má význam pokračovať v liečbe cetuximabom po zmene chemoterapie pri

progresii karcinómu na 1. línii kombinovanej liečby cetuximab a chemoterapia (Andrežalová Vochyanová, 2015, s. 310).

3. Konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta

V súčasnosti sa v neoadjuvantnej a aj adjuvantnej liečbe zhubných karcinómov rekta presadzuje konkomitantná chemorádioterapia (Holubec et al., 2011, s. 284). Základnou kuratívnu metódou je radikálny chirurgický výkon. Vzhľadom k incidencii ochorenia boli študované mnohé kombinácie predoperačnej a pooperačnej chemorádioterapie s rôznymi schémami konkomitantnej chemoterapie, najmä na báze fluoropyrimidínov, krátkych predoperačných cyklov rádioterapie 5x5 Gy, dlhých predoperačných a pooperačných cyklov rádioterapie s rôznymi časovými odstupmi pred operáciou, po operácii a intraoperačná rádioterapia (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44).

Pred zavedením konkomitantnej chemorádioterapie bolo 90% pacientov liečených mutilujúcou abdominoperineálnou amputáciou anorekta, vedúcou k trvalej stomii. Po radikálnej abdominálnej amputácii anorekta sa udáva u 40 – 75% päťročné prežívanie v závislosti na klinickom štádiu ochorenia. Vzhľadom k vysokej chemosenzitivite a rádiosenzitivite epidermoidného análneho karcinómu je v súčasnej dobe považovaná za štandardnú liečbu konkomitantná chemorádioterapia. Randomizované štúdie, ktoré porovnávali účinky samotnej rádioterapie a chemoterapie jednoznačne podporujú kombinovanú liečebnú modalitu, ktorou je dosahovaná lepšia lokálna kontrola ochorenia – 60% versus 39%. Viac randomizovaných štúdií dokázalo, že ožarovaním oblasti panvy a regionálnych lymfatických uzlín so súčasnou chemoterapiou 5-fluorouracilom a mitomycínom C je dosiahnutá vysoká miera kompletných remisií. Pri päťročnom pozorovaní bolo 67% bez známk aktivita ochorenia a 64% pacientov bez kolostómie. Pozitívom je, že chemorádioterapia zachováva funkciu zvierača v prijateľnej miere až u 80% pacientov. Päťročné prežívanie po chemorádioterapii je dosahované v závislosti od klinického štádia ochorenia 32 – 90%. Pri recidíve nádoru po aplikácii konkomitantnej chemorádioterapii je možné v indikovaných prípadoch vykonať abdominoperineálnu resekciu (Doležalová - Horová, 2007, s. 157).

Súčasným trendom pri liečbe resekabilných karcinómov rekta je predoperačná alebo pooperačná chemorádioterapia. Pri hodnotení neresekabilných nádorov, ktoré sú veľmi

heterogénnym ochorením, je nutné brať ohľad na skúsenosti chirurga a toxicite liečby, ktorú je pacient ochotný akceptovať. Konkomitantná chemorádioterapia je zaťažená vyššou toxicitou a práve preto musí byť jej indikácia dôsledne zvážená. Využíva sa najmä pri lokálnych recidívach karcinómu rekta u pacientov, ktorí zatiaľ nepodstúpili rádioterapiu (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44).

Glimelius (2001, s. 1039) uvádza 4 rôzne klinické situácie, kedy je vhodné, aby pacient podstúpil chemorádioterapiu v prípade karcinómu rekta:

1. Zmenšenie nádoru s cieľom dosiahnuť resekabilný rozmer nádoru.
2. Snaha umožniť operáciu v prípade nádoru, u ktorého nie je primárne možné vykonať extirpáciu.
3. Facilitovať funkciu zvierača v prípade nádoru, ktorý sa nachádza nízko.
4. Liečba pacientov, ktorí neboli operovaní z dôvodu veľmi malého rozmeru nádoru alebo v prípade pacientov, u ktorých vzniká veľké operačné riziko.

U pacientov s T2 až T4 nádorom a najmä pri pozitívnych inguinálnych uzlinách sa odporúča kombinácia mitomycin C + 5FU a rádioterapia 55 – 59 Gy. Ožarované pole by malo zasahovať do trieslových a panvových uzlín. Takáto kombinovaná liečba je uprednostňovaná na zlepšenie kontroly nádoru 60% oproti 30% pri samostatnej rádioterapii. Tento úspech sa však nepremiata ani do trojročného prežívania pravdepodobne z dôvodu, že pacienti, u ktorých nebola vykonaná eradikácia chemorádioterapiou, môžu podstupovať abdominoperineálnu abláciu rekta (Adam et al., 2004, s. 139).

Pri konkomitantnej chemorádioterapii sa pri ožarovaní odporúča štandardná frakcionácia 5krát 1,8 – 2,0 Gy týždenne. Účinná dávka žiarenia pri konkomitantnej chemorádioterapii sa uvádza minimálne 45 Gy. Pri klinickom štádiu III – IV sa do cieľového objemu zahŕňajú s perirektálnymi uzlinami aj obe inguinálne oblasti, pri štádiu II je indikácia k profylaktickému ožarovaniu uzlín v oblasti triesla riešená nejednoznačne, preferuje sa individuálny prístup. Jednotlivé režimy s použitím 5-fluorouracilu sa odlišujú spôsobom jeho podania – bolusová alebo kontinuálna aplikácia a dávkou cytostatika, miera liečebnej odpovede je však približne rovnaká. Pridaním mitomycínu C k 5-fluorouracilu sa zvyšuje miera kompletných remisí (Doležalová - Horová, 2007, s. 157).

Pacienti, liečení 5-FU, mitomycínom C, prípadne cisplatinou a externým ožarovaním primárneho tumoru panvy a trieslových lymfatických uzlín boli po 5 rokoch v 64% bez

kolostómie a v 67% bez prejavov aktívneho ochorenia. Najmenej 75% takto liečených pacientov sa dostáva do kompletnej remisie. Kombinácia chemoterapie a rádioterapie výrazne znižuje počet lokálnych recidív a predlžuje dĺžku prežitia. Konkomitantná chemorádioterapia väčšinou zachováva funkcie zvierača v prijateľnej miere až v 80% a z hľadiska celkového prežívania má porovnateľné výsledky s radikálnym chirurgickým postupom. Žiarenie sa aplikuje v dávke 45 – 60 Gy, chemoterapia v 1. – 5. týždni ožarovania. V štádiu I sa zvyčajne ožaruje len lôžko nádoru (Adam et al., 2004, s. 139 – 140).

3.1 Neoadjuvantná konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta

Neoadjuvantná chemorádioterapia je indikovaná u pacientov s rozsahom tumoru T3 – 4, poprípade pri zasiahnutí lymfatických uzlín. Pri stenózujúcom nádore, s rizikom črevnej nepriechodnosti, pripadá do úvahy vykonanie odľahčujúcej stómie pred zahájením chemorádioterapie (Richter et al., 2013, s. 287). Účelom neoadjuvantnej chemorádioterapie je umožniť chirurgovi dosiahnuť negatívny chirurgický cirkumferenčný okraj pri následnej totálnej mesorektálnej excízii (Šlampa a Lovas, 2009, s. 45).

Randomizované štúdie potvrdili dosahovanie lepších výsledkov vďaka aplikácii neoadjuvantnej chemorádioterapie. Pridaním chemoterapie k rádioterapii sa zvyšuje miera kompletných patologických remisií z 5 – 10% na 15 – 20% a dosiahnutie downstagingu nádoru z 30% na 50%. V študijných skupinách pacientov s veľkosťou nádoru T3 – 4 vďaka pridaniu chemoterapie ku rádioterapii, znížila percento lokálnych recidív a zvýšila počet pT0 pacientov v definitívnom histologickom hodnotení po operácii. Vyskytla sa však vyššia toxicita liečby a zatiaľ nebolo jednoznačne dokázaný benefit pre celkové prežívanie (Holubec et al., 2011, s. 283).

Pri neresekabilných nádoroch je nutné zahájenie neoadjuvantnej chemorádioterapie s dávkou 50 – 54 Gy s cieľom dosiahnuť resekabilitu s negatívnym chirurgickým okrajom (Šlampa a Lovas, 2009, s. 44).

V neoadjuvantnej chemorádioterapii sú indikované nasledujúce schémy:

- 5-FU 225 mg/m² i.v. v kontinuálnu infúziu 24 hod, po celú dobu rádioterapie 5x1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, zvodové lymfatické oblasti – tzv. „malá panva“) rádioterapia 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postihnutých uzlín – tzv. boost),

- 5-FU 500–1000 mg/m² i.v. v kontinuálnu infúziu 24 hod, deň 1–5, týždeň 1,5 rádioterapia 5 x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, zvodové lymfatické oblasti – tzv. „malá panva“) rádioterapia 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postihnutých uzlín – tzv. boost),
- 5-FU 400 mg/m² i.v. bolus + leucovorin 20mg/m² i.v. bolus deň 1–5, týždeň 1,5 rádioterapia 5 x 1,8 Gy/45 Gy (objem tumoru, zvodové lymfatických oblasti – tzv. „malá panva“) rádioterapia 5 x 1,8 Gy/5,4 Gy (objem tumoru a objem postihnutých uzlín – tzv. boost) (Holubec et al., 2011, s. 283).

Štandardným cytostatikom pri konkomitantnom podaní pri karcinóme rekta je 5-fluorouracil. Rádiosenzibilizujúci účinok 5-FU s ionizujúcim žiarením známy nie je, ale predpokladá sa synchronizačné pôsobenie vo fáze S bunkového cyklu, aktivácia apoptózy a inhibícia reparačných pochodov po ožarovaní. Aplikácia 5-FU do 20 hodín pred aplikáciou žiarenia má významný rádiosenzibilizujúci účinok. Najvyšší účinok je však pri podaní 5-FU 5 minút až 8 hodín po ožarovaní. Keďže má krátky biologický poločas, je vhodné podávať 5-FU i.v. kontinuálne 1. – 5. deň v kontinuálnej intravenóznej aplikácii po celú dobu ožarovania.

Pred zahájením neoadjuvantnej konkomitantnej chemorádioterapie v prípade hroziacej nádorovej stenózy je nutné zvážiť vykonanie odl'ahčovacej kolostómie. Predoperačné ožarovanie musí byť vykonané v období 4 – 6 týždňov. Oproti pooperačnému ožarovaniu je výhodou neporušené cievne zásobovanie v oblasti panvy, ktoré nie je narušené chirurgickým zásahom a fibrotickými zmenami. Predpokladá sa väčšia odpoveď oxygenovaných buniek a menšia pravdepodobnosť radiačného poškodenia tenkého čreva. V kombinácii s chemoterapiou znižuje riziko peroperačného rozsevu nádorových buniek v oblasti panvy a brucha (Šlampa a Lovas, 2009, s. 45)

Pri porovnávaní výsledkov štúdie Celen et al. (2009), ktoré uvádza Richter et al., 2013, s. 288), rádioterapie a chemorádioterapie uvádza, že v prípade chemorádioterapie bola u pacientov zaznamenaná nižšia (9,4%) 5 ročná incidencia lokálnej recidívy ako u pacientov po rádioterapii (16,5%). 5 ročné prežívanie bez známk ochorenia bolo v prípade chemorádioterapie vyššie (57,5%) ako v prípade rádioterapie (54,9%). 5 ročné celkové prežívanie však bolo v prípade chemorádioterapie (63,9%) nižšie ako v prípade rádioterapie (65,2%). Takisto toxicita 3. a 4. stupňa bola zaznamenaná vo vyššom počte prípadov u pacientov po chemorádioterapii (14,9%) ako po rádioterapii (5,1%). (viz tabuľku č. 4)

Medzi výhody predoperačnej chemorádioterapie patrí redukcia objemu nádoru s možnosťou uľahčenia resekčného výkonu. Súčasne sa zvyšuje možnosť vykonania výkonu, ktorý šetrí *sfinkter*. Z rádiobiologického hľadiska je neoperované tkanivo nádoru lepšie prekrvené a okysličené s následnou vyššou senzitivitou k rádioterapii. Pri predoperačnej rádioterapii je menšie riziko presunu kľúčiek tenkého čreva do ožarovaného objemu a nižšie riziko poškodenia následne vytvorenej anastomózy ako pri liečbe adjuvantnej. Nevýhodou je neznalosť patologického rozsahu ochorenia, čo môže viesť k nadbytočnému využitiu rádioterapie v skorších štádiách (Richter, 2013, s. 287).

V porovnaní s pooperačnou liečbou má predoperačná chemorádioterapia za následok menej akútnej a chronickej toxicity (Holubec et al., 2011, 283). Väčšina pacientov podstupuje neoadjuvantnú liečbu vo forme konkomitantnej chemorádioterapie, čo má za následok patologický „downstaging“ spojený so zmenou histopatologických charakteristík karcinómu po operačných výkonoch (NH Consensus conference, 1990). Dve veľké randomizované prospektívne štúdie EORTC 22921 a FFCD 9203 hodnotili, či predoperačné pridanie chemoterapie k rádioterapii má vplyv na zlepšenie výsledkov liečby. Obe dokázali zníženie miery lokálnych recidív a zvýšenie počtu pT0 nálezov. Nedokázalo sa zlepšenie päťročného prežívania pacientov a bol zistený väčší počet pacientov s G3 toxicitou (Šlampa a Lovas, 2009, s. 45).

3.2 Adjuvantná konkomitantná chemorádioterapia karcinómu rekta

U pacientov v štádiu T3 – 4, N0, M0 a akomkoľvek T, N1, M0, u ktorých bola vykonaná operácia bez neoadjuvantnej liečby, je indikovaná adjuvantná rádioterapia, alebo konkomitantná chemorádioterapia. Využitie konkomitantnej chemorádioterapie je efektívnejšie ako nasadenie pooperačnej chemoterapie z hľadiska lokálnej recidívy a z hľadiska celkového prežívania (Krška et al., 2014, s. 560).

Samostatná pooperačná rádioterapia panvy pacientov pT3 a N1-2 nezlepšuje ich celkové prežívanie ani v prípade elektívneho ožiarovania paraaortálnej či hepatálnej oblasti. Všeobecne sa akceptuje dizajn pooperačnej liečby, ktorý pozostáva zo 6 cyklov chemoterapie a pooperačnej konkomitantnej chemorádioterapie v 3. a 4. cykle (Sepeši, 2009, s. 336).

Odporúčané liečebné režimy pre adjuvantnú chemorádioterapiu karcinómu rekta pre klinické štádium II a III sú nasledovné:

- 5-FU 400 – 425 mg/m², i.v. bolus, deň 1 – 4 (5)
- Leucovorin 20 mg/m² i.v. bolus, deň 1 – 4 (5)
- Rádioterapia 5 x 1,8 Gy/45 Gy (lôžko nádoru)
- Rádioterapia 5x 1,8 Gy/5,4 Gy (cielené ožarovanie anastomózy pri pozitívnych okrajoch (Šlampa a Lovas, 2009, s. 46).

Dostupné štúdie o využití pooperačnej liečby ukazujú, že adjuvantná chemorádioterapia viac znižuje riziko lokoregionálneho zlyhania ako adjuvantná chemoterapia. (viz tabuľku č. 5) Celkové prežívanie však neovplyvňuje (Holubec, 2011, s. 284). Štvorramenná štúdia GITSG porovnávala výsledky liečby adjuvantne aplikovanej samostatnej chemoterapie, samostatnej adjuvantnej rádioterapie, samostatnej chirurgickej liečby a kombinovaným režimom. Najlepšia lokálna kontrola a celkové prežívanie bolo dokázané v ramene s kombinovanou liečbou – radikálnym chirurgickým výkonom, pooperačnou rádioterapiou a chemoterapiou. Podľa štúdie NSABP R-01 samostatná adjuvantná chemoterapia zvyšuje celkové prežívanie a bezpríznakové obdobie, ale nemá vplyv na lokálnu kontrolu ako v štúdiách, ktoré používajú kombinovaný adjuvantný režim. Žiadna randomizovaná štúdia nedokázala zlepšenie prežívania pri aplikovaní samostatnej pooperačnej rádioterapie. Kombináciu adjuvantnej chemorádioterapie odporúča v USA National Cancer Institute už v roku 1990 ako liečbu štádií pT3 pN1 – 2 (Šlampa a Lovas, 2009, s. 46).

Pridanie systémovej liečby k rádioterapii síce zvyšuje mieru akútnej toxicity grade 3 a 4 z 5 % na 20 – 30%, neskoršia toxicita sa však nezvyšuje a jej výskyt sa udáva u 10% pacientov. Štandardne je spolu s rádioterapiou podávaný 5-FU, 400–425 mg/m², i.v. bolus, deň 1–4 (5), s leucovorinom, 20 mg/m², i.v. bolus, deň 1–5, interval 28 dní, pričom 1.–2. séria chemoterapie sú aplikované samostatne ešte pred zahájením konkomitantnej chemorádioterapie, analogicky s neoadjuvanciou je možné použiť kapecitabín predovšetkým u pacientov so zlým stavom periférnych žíl (Holubec, 2011, s. 284).

3.3 Nežiaduce účinky konkomitantnej chemorádioterapie

Nežiaduce účinky ožarovania pacientov s karcinómom rekta sú vyššie pri pooperačnej rádioterapii v kombinácii s chemoterapiou. Najčastejším akútnym nežiaducim účinkom je proktitída a enteritída v dôsledku poškodenia sliznice čriev. Prejavuje sa nutkaním na stolicu a hnačkou, prítomnosťou hlienu alebo krvi v stolici (Šlampa a Lovas, 2009, s. 48). Výskyt postradiačných proktitíd rastie nielen zvýšeným využitím rádioterapie a zvyšovaním radiačnej dávky, ale aj kombinácia rádioterapie s chemoterapiou majú vplyv na vývoj a závažnosť fibrózy. Poškodenia delíme na akútne a chronické (Horák et al., 2013, s. 137).

Častejšie sa vyskytuje hematologická toxicita a toxicita spojená s typom cytostatika. Spôsobená akútna enteritída môže byť až fatálna. Pri kožnej toxicite sa vyskytuje erytém, pigmentácia, suchá alebo vlhká dermatóza so sekundárnou mikrobiálnou infekciou. Kožné zmeny sa lokalizujú mimo ožarované oblasti a plne rozvinuté vytvárajú klinický obraz hand – foot syndrómu. Neskoršia toxicita sa prejavuje za 3 mesiace a aj za niekoľko rokov v podobe postihnutia funkcie panvového dna, rekta, urogenitálneho systému. (Šlampa a Lovas, 2009, s. 48 - 49).

Aj keď rektum a aj močový mechúr pri liečbe nádorov dobre tolerujú rádioterapiu do dávky 55 – 60 Gy aplikovanou v priebehu 6 – 7 týždňov, ide o hraničnú indikáciu, najmä v kombinácii s chemoterapiou. Chemoterapia znižuje toleranciu okolitých tkanív na rádioterapiu, hlavne močového mechúra a aborálneho úseku rekta (Vysloužil et al., 2005, s. 103). Vyskytuje sa cystitída s častým a imperatívnym nutkaním na močenie alebo dysúria (Šlampa a Lovas, 2009, s. 48).

V prípade výrazných nežiaducich účinkov dochádza k prerušeniu alebo ukončeniu rádioterapie, čím sa znižuje účinok liečby ožarovaním. Predchádzať takýmto nežiaducim účinkom je možné neдрáždivou, ľahko stráviteľnou stravou, zvýšeným príjmom tekutín, dôkladnou hygienou a starostlivosťou o pokožku, či včasným prerušením konkomitantnej chemoterapie. Problémom je odlíšenie nežiaducich pooperačných účinkov od neskorších účinkov toxicity chemorádioterapie. Jedná sa najmä o chronickú proktitídu a enteritídu, fibrózu močového mechúra, neuralgiu, lymfedém dolných končatín, azoospermie, radiačná sterilizácia žien vo fertilnom veku. Vzácnne sa môže jednať o stenózy čriev a uteru, perforácie črevných stien, atrofia kože, poruchy zvierača, postupná paraparéza dolných končatín a iné (Šlampa a Lovas, 2009, s. 49).

Diskusia

Karcinóm rekta je rozšíreným ochorením, ktoré má za následok podstatné množstvo úmrtí nielen v Českej republike, ale na celom svete (ÚZIS ČR). Jedná sa najmä o pacientov, ktorí pochádzajú z vyspelých krajín (Hoch et al., 2014, s. 553, Becker et al., 2005, s. 505).

Pri karcinóme rekta je primárnym spôsobom liečby chirurgická operácia (Tomášek a Halámová, 2009, s. 6, Šlampa a Lovas, 2009, s. 44, Šlampa et al., 2007, s. 155).

Podľa Víteka (2009, s. 41) sa využitím predoperačnej alebo pooperačnej chemorádioterapie výrazne znižuje riziko lokálnej recidívy celkovo pod 10%. Fan et al. (2015, s. 6) porovnávali operačné parametre a regres ochorenia v dvoch skupinách. Pacienti v prvej skupine podstúpili úplnú excíziu bez chemorádioterapie (n= 94) a druhá skupina podstúpila konkomitantnú chemorádioterapiu a aj úplnú excíziu nádoru (n=90).

Ako vyplýva z tabulky (viz tabuľku č. 6), po troch rokoch bolo v skupine, ktorá podstúpila nielen operáciu, ale aj konkomitantnú chemorádioterapiu vyššie percento pacientov, ktorí nemali recidívu (87,9%) a zaznamenané bolo aj vyššie percento 3 ročného celkového prežívania. Lokálna recidíva bola v oboch skupinách rovnaká (4,4%), avšak výskyt vzdialených metastáz bol opäť v skupine, ktorá podstúpila operáciu a konkomitantnú chemorádioterapiu.

Vítek (2009, s. 41) však udáva, že 5 ročné prežívanie sa po liečbe konkomitantnou chemorádioterapiou nezlepšuje a ostáva 65 – 67%. K rovnakému záveru dospeli aj Ceelen et al. (in Richter, 2013, s. 288), ktorí vo svojej retrospektívnej štúdii uvádzajú, že skupina pacientov iba po rádioterapii, dosahovala vo väčšom počte celkové 5 ročné prežívanie ako skupina, ktorá bola liečená konkomitantnou chemorádioterapiou. Nemení to však nič na fakte, že z väčšiny štúdií je jasné, že vďaka konkomitantnej chemorádioterapii je u pacientov menej prípadov 5 ročnej lokálnej recidívy ako po samostatnej chemoterapii alebo rádioterapii (Richter, 2013, s. 288).

Holubec et al. (2011, s. 284) uvádza, že pre lokálnu kontrolu je konkomitantná chemorádioterapia účinnejšia ako samostatná rádioterapia. Je však zaťažená vyššou toxicitou. Richter et al. (2013, s. 288) uvádza, že toxicita 3. a 4. stupňa sa prejavila vo väčšom počte prípadov po chemorádioterapii ako po samostatnej rádioterapii.

Barsukov et al., (2013, s. 1111) uvádzajú nasledovné výsledky toxicity po neoadjuvantnej chemorádioterapie pozorovanej u 64 pacientov. (viz tabuľku č. 7)

I – II stupeň toxicity sa objavil u 33 (51,6%) pacientov. 12 (18,7%) pacientov malo III stupeň toxicity spojený s hnačkou (n=10, 15,6%), zvracaním (n=2, 3,1%) proktitídou (n=2, 3,1%) a kožnou reakciou (n=1, 1,6%). 1 pacient (1,6%) mal IV stupeň toxicity s hnačkami a stupeň IV sprevádzaný so zvracaním, ktoré si vyžiadalo hospitalizáciu (Barsukov, 2013, s. 1111). Sledovanie pacientov prebiehalo priemerne 24,9 mesiaca. Počas tohto obdobia sa u 5 (7,8%) pacientov objavil lokálny návrat karcinómu a vzdialených metastáz, u 3 (5,1%) opätovný nález karcinómu a u 5 (7,8%) len vzdialené metastázy. 2 ročné prežívanie bolo u 91% a 2 ročné obdobie bez recidívy u 83% pacientov (Barsukov, 2013, s. 1110).

Sauer et al. (2004, s. 1736) uvádzajú porovnanie nežiaducich účinkov predoperačnej a pooperačnej chemorádioterapie. V štúdií sledovali 399 pacientov, ktorí podstúpili predoperačnú chemorádioterapiu a 237 pacientov, ktorým bola podaná pooperačná chemorádioterapia. Zistili, že u pacientov, ktorí podstúpili predoperačnú chemorádioterapiu bolo zaznamenané nižšie percento nežiaducich účinkov ako u pacientov s pooperačnou chemorádioterapiou. Jednalo sa o akútne nežiaduce účinky ako hnačka, hematologická toxicita, dermatologická toxicita a aj chronické ako gastrointestinálne problémy, isuficiencia anastomózy a problémy s močovým mechúrom. 3. a 4. stupeň toxicity bol v akútnom a aj chronickom štádiu nižší v prípade predoperačnej chemorádioterapie (viz tabuľku č. 8).

Záver

Karcinóm rekta je jeden z najviac rozšírených typov nádorov a je na druhom mieste v mortalite onkologických pacientov na celom svete. Postihuje väčšinou mužskú populáciu nad 60 rokov. Medzi etiologické faktory je možné zaradiť okrem genetických faktorov aj nezdravý životný štýl - málo aktivity a nezdravá strava. Práve z tohto dôvodu sa vyskytuje najmä vo vyspelých krajinách sveta.

Hlavným cieľom bakalárskej práce bolo sumarizovať poznatky o konkomitantnej chemorádioterapii pri liečbe karcinómu rekta. V práci sú uvedené teoretické poznatky zo 17 knižných zdrojov a 25 vedeckých článkov, zameraných na karcinóm rekta a jeho liečbu. Všetci autori sa zhodujú, že konkomitantná chemorádioterapia patrí medzi najúčinnšie formy liečby, avšak ako hlavný spôsob liečby jednoznačne považujú chirurgickú operáciu.

Pri stanovení liečby karcinómu rekta spolupracuje nielen onkológ a chirurg, ale aj odborníci z iných oblastí medicíny. Pri rozhodovaní, či pacient podstúpi chemoterapiu, rádioterapiu alebo konkomitantnú chemorádioterapiu, je potrebné brať do úvahy aj zvýšenú toxicitu chemorádioterapie. Vo všeobecnosti je chemorádioterapia zaťažena vyššou toxicitou ako samostatná chemoterapia alebo rádioterapia. Pri porovnávaní toxicity neoadjuvantnej a adjuvantnej chemorádioterapie je však jasné, že neoadjuvantná konkomitantná chemorádioterapia má menej toxických účinkov ako adjuvantná konkomitantná chemorádioterapia.

Bohužiaľ, aj napriek zníženému počtu pacientov s recidívou a počtu pacientov, u ktorých bol nižší výskyt vzdialených metastáz po 3 aj 5 rokoch po podstúpení konkomitantnej chemorádioterapie, ani pri použití neoadjuvantnej a ani adjuvantnej konkomitantnej chemorádioterapie sa nezaznamenalo zlepšenie celkového 5 – ročného prežívania. Aj napriek tomuto faktoru a zvýšenej toxicite ostáva konkomitantná chemorádioterapia dôležitou súčasťou liečby karcinómu rekta vďaka vyššej účinnosti v boji s týmto rozšíreným ochorením. Dôležitá je však aj prevencia, ktorú zanedbávajú samotní pacienti. Preto zvýšenie povedomia o tomto type ochorenia a jeho prejavoch, by pomohlo rýchlejšie diagnostikovať ochorenie ešte v jeho nižšom štádiu.

Zoznam bibliografických odkazov

1. ADAM, Z. – VORLÍČEK, J. et al., 2004. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*, 2. vydání, Praha: Grada, 2004, 696 s. ISBN 80-247-0896-5.
2. AKKOCA, A. N. – YANIK, S. et al., 2014. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma, *Int J Clin Exp Med*, roč 7, č. 9, s. 2828 – 2835 s. 2014, ISSN 1940-5901.
3. ANDREZÁLOVÁ VOCHYANOVÁ, I. 2015. Optimalizácia liečby kolorektálneho karcinómu, *Onkológia*, roč. 10, č. 5, s. 308 – 312. ISSN 1339 – 4215.
4. BARSUKOV, A. – GORDEYEV, S. et al., 2013. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hypertermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer, *Colorectal disease*, roč. 15, č. 9. 2013, 1107 – 1114 s. ISSN 1463 - 1318
5. BECKER, H. D. – HOHENBERGER, W. et al. 2005. *Chirurgická onkologie*, Praha: Grada, 2005, 880 s. ISBN 80-247-0720-9.
6. BEDNAŘÍK, O. 2008. Diagnostika a léčba nádoru tlustého střeva a konečníku, *Interní medicína*, vol. 4, 2008. 172 – 178 s. ISSN 1212 – 7299.
7. DOLEŽALOVÁ – HOROVÁ, H. – ONDROVÁ, B. – ŠLAMPÁ, P. – NOVOTNÝ, T. 2007. Karcinóm konečníku, In: ŠLAMPÁ P., PETERA J. et al. *Radiační onkologie*, 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
8. FAN, W. H. – WANG, F. L. et al., 2015. Surgery with versus without preoperative concurrent chemoradiotherapy for midúlow rectal cancer. An interim analysis of prospective, randomized trial, *Chinese journal of Cancer*, roč. 34, č. 25, 2015.
9. GIARDELLO, F.M. – HAMILTON, S. R. 2009. Malignant tumors of the colon. In: Yamada, T. – ALPERS, D. H. et al. *Textbook of Gastroenterology*, Blackwell Publishing: 2009. ISSN 1669–1716.
10. GLIMELIUS, B. 2001. Chemoradiotherapy for rectal cancer – is there an optimal combination, *Annals of Oncology*, roč. 12, č. 8, 2001, s. 1039 – 1045.
11. HOCH, J. – DYTRYCH, P. a PRAUSOVÁ, J. 2014. Nádory konečníku, In KRŠKA, Z. – HOSKOVEC, D. et al., *Chirurgická onkologie*, Praha: AGEL, 2014, 553- 563 s. ISBN 978-80-247-4284-7.
12. HOLUBEC, L. a kol. 2004. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*, Praha: Grada, 2004. 194 s. ISBN 8024706369.

13. HOLUBEC, L. – SVOBODA, T. a FÍNEK, J. 2011. Konkomitantní chemoradioterapie nádoru rekta, *Onkologie*, vol. 5, Praha: Solen, 2011, 284-285 s. ISSN 1802-4475.
14. HOLUBEC, L. a FÍNEK, J. 2012, Panitumumab v léčbě nemocných s pokročilým metastazujícím kolorektálním karcinómem, *Onkologie*, roč. 6. Č. 6. s. 325 – 326. ISSN 1802 – 4475.
15. HORÁK, L. – SKŘIČKA, T. et al., 2013. *Praktická proktologie*, Praha: Grada, 2013, 224 s. ISBN 978-80-247- 3595-5.
16. JECH, Z. a HOCH, J. 2004. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu, *Interní medicína pro praxi*, roč. 2, 81 – 84 s. 2004. ISSN 1214-8687.
17. JURGA, Ľ. 2000. Karcinómy tráviaceho systému, JURGA, Ľ et al. *Klinická onkológia a rádioterapia*, Bratislava: Slovak academic press, 2000. 818-828 s. ISBN 80-88908-71-X.
18. KOHOUTEK, M. 2015. Cetuximab v liečbe stenotizujúceho adenokarcinómu rekta po chirurgickej liečbe, *Farmakoterapia*, roč. 5, č. 1. 2015. s. 9 – 10. ISSN
19. KRŠKA, Z. – HOSKOVEC, D. et al., 2014. *Chirurgická onkologie*, Praha. Grada, 2014, s. 904. ISBN 978-80-247-4282-7.
20. LIPSKÁ, L. – VISOKAI, V. et al., 2009. *Recidiva kolorektálního karcinomu*, Praha : Grada, 2009. S. 456. ISBN 978-80-247-3026-4.
21. NETÍKOVÁ, I. 2010. Bevacizumab z pohledu klinického farmaceuta, *Edukafarm*, roč. 3, s. 49. 2010. ISSN 1214-5017.
22. NH Consensus cnference, *Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer*, JAMA, vol. 11, 1990, 1444-1450 s.
23. NOVÁK, P. a HOLUBEC, L. 2014. Chirurgie anorekta, *In VODIČKA, J. ET AL., Speciální chirurgie*, Praha: Karolinum, 2014, s. 181 – 194.
24. PLATZ, E. A – WILLET, W. C. et al. 2000. *Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle aged US men*. Cancer Causes Control, vol.11, 2000,579 – 588 s.
25. PROCHOTSKÝ, A. 2006. *Karcinóm hrubého čreva a konečníka*, Bratislava: Litera Medica, 2006, s. 652, ISBN 8096718940.
26. RICHTER, I. – DVOŘÁK, J. a BARTOŠ, J. 2013. Neoadjuktivní léčba karcinomu rekta, *Onkologie*, Vol 6., Praha: Solen, 2013. 287 – 290 s. ISSN 1802-4475.

27. SAUER, R. – BECKER, H. et al., 2004. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer , *The New England Journal of Medicine*, roč. 351, č. 17. 2004, , s. 1733 – 1740.
28. SEPEŠI, B. 2009. Radiačná liečba nádorov konečníka, *Onkológia*, vol. 6, Bratislava: Solen, 2009. 332 – 337 s. ISSN 1336 – 8176.
29. SOBIN, L. H. – GOSPODAROWICZ, M. K. a WITTEKIND, CH. 2009. *TNM klasifikace zhoubných novotvaru*, 7. edice, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2009. 246 s. ISBN 978-80-904259-6-5.
30. SUCHÁNEK, Š – BARKMANOVÁ, J. a FRIČ, P. 2012. *Rakovina tlustého střeva a konečníku, Prevence zabírá*, Praha: Mladá fronta, 2012. 31 s. ISBN 978-80-204-247-4-7.
31. ŠLAMPA, P. – VOŠMIK, M. a kol 2007. in ŠLAMPA P., PETERA J. et al. *Radiační onkologie*, 1. vyd. Praha: Galén, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
32. ŠLAMPA, P. a LOVAS, P. 2009. Současný pohled na chemoradioterapii karcinomu rekta, *Kolorektální karcinom*, Praha: Farmakon, 2009. s. 44 – 49. ISSN 1801-1209.
33. ŠLAMPA, P. et al., 2011. *Radiační onkologie v praxi*, 3. vydání, Brno: Masarykův onkologický ústav, 2011. 319 s. ISBN 9788086793191.
34. ŠLAMPA, P. et al. 2016. Radioterapie, in VYZULA, R. – SLÁMA, O. et al. *Klinická onkologie pro mediky – Solidní nádory a nádory dětského věku*, 55 – 73 s. 2016.
35. TOMÁŠEK, J. a HALÁMKOVÁ, J. 2009. Karcinom tlustého střeva a konečníku, *Prakt. Lékáren*, Vol. 1, 2009. 6 – 9 s. ISSN 1801 – 2434.
36. VÍTEK, P. 2009. Co přináší adjuvantní chemoterapie u karcinomu rekta, *Kolorektální karcinom*, Praha: Farmakon, 2009. s. 38-43. ISSN 1801-1209.
37. VYSLOUŽIL, K.. 2005. *Komplexní léčba nádoru rekta*, Praha: Grada, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8.
38. VYZULA, R. 2009. Kolorektální karcinom – vedoucí pozice v incidenci na světě, významný zdravotní problém České republiky, *Kolorektální karcinom*, Praha: Farmakon, 2009, ISSN 1801-1209, s. 3 - 10.
39. WELVAART, K. – BLUMGART, L. H. A KREUNING, J. 1980. *Colorectal Cancer*, USA: Leiden University press, 1980. 293 s. ISBN 90-6021-455-2.
40. WOOD, C. B. 1980. Prognostic factors in staging of colorectal cancer, In WELVAART, K. – BLUMGART, L. H. a KREUNING, J. *Colorectal Cancer*, 1980, Boston: Leiden University Press, 1980. 29 – 41 s. ISBN 90-6021-455-2.

41. ZAVORAL, M. – VOJTĚCHOVÁ, G. a SUCHÁNEK, Š. 2013. Klasifikace kolorektálního karcinomu, *Onkologie*, vol 4, Praha: Solen, 2013. 172-175, ISSN1802-4475.
42. ZAVORAL, M. – GREGA, T. a SUCHÁNEK, Š. 2016. Komplikace léčby kolorektálního karcinomu, *Onkologie*, 2016, roč. 10, č. 1, s. 41 – 47, ISSN1802-4475.

Zoznam skratiek

5-FU	5-fluorouracil
APC	adenomatosis polyposis coli
BRT	brachyterapia
CEA	karcinoembryonálny antigén
CNS	centrálna nervová sústava
CRC	kolorektálny karcinóm
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	receptor epidermálneho rastového faktora
et al.	a kolektív
G	grading
Gy	absorbovaná dávka (Gray)
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	ľudský papilomavírus
HSV	herpes simplex vírus
i.v.	intravenózne
IgG1	imunoglobulín G1
KCRT	konkomitantná chemorádioterapia
KRAS	Ki-ras2 Kristen rat sarcoma virus oncogene homolog
m ²	meter štvorcový
mg	miligram
n	počet
pTNM	patologická (postoperačná) klasifikácia
RNA	kyselina ribonukleová
s.	strana

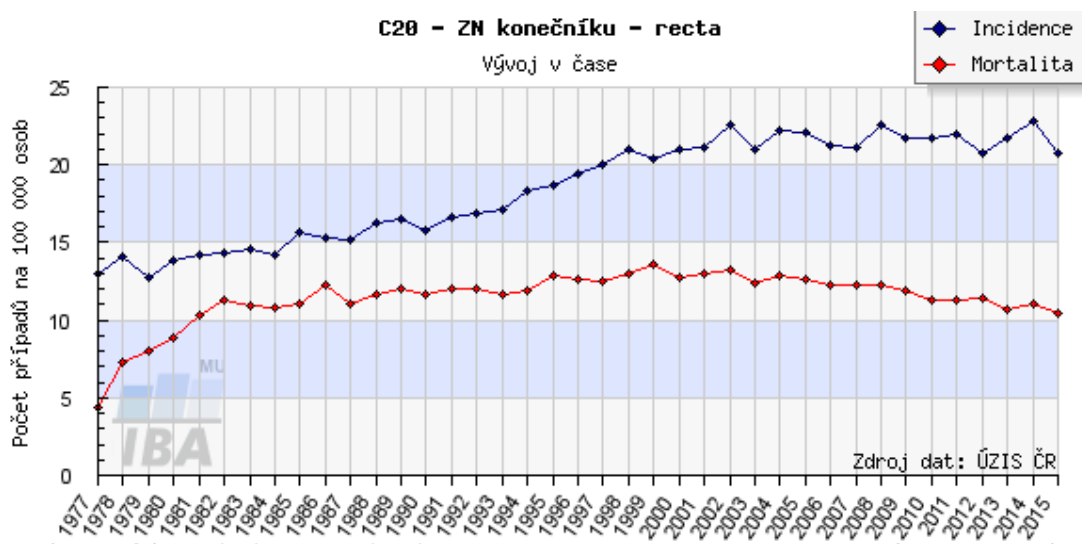
tzv.	takzvaný
TNM	Tumor-Nodus-Metastasis
TRT	telerádioterapia
tzv.	takzvaný
UE	úplná excízia
USA	Spojené štáty Americké
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistik České republiky
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor

Zoznam príloh

Príloha č. 1: Incidencia a mortalita.....	39
Príloha č. 2: Časový vývoj hrubej incidence.....	40
Príloha č. 3: Časový vývoj hrubej mortality	41
Príloha č. 4: Medziregionálne rozdiely v hrubej incidencii	42
Príloha č. 5: Medziregionálne rozdiely v hrubej mortalite.....	43
Príloha č. 6: Zastúpenie klinických štádií.....	44
Príloha č. 7: Porovnanie incidence v ČR a svete	45
Príloha č. 8: TNM klasifikácia.....	46
Príloha č. 9: Klinické štádia CRC	47
Príloha č. 10: Dukesova klasifikácia.....	48
Príloha č. 11: Porovnanie predoperačnej CRT a samostatnej RT	49
Príloha č. 12: Porovnanie 5-ročného prežívania vo vzťahu ku klinickému štádiu	50
Príloha č. 13: Porovnanie účinkov a komplikácií liečby	51
Príloha č. 14: Výskyt jednotlivých stupňov ochorenia.....	52
Príloha č. 15: Porovnanie nežiaducích účinkov a toxicity	53

Prílohy

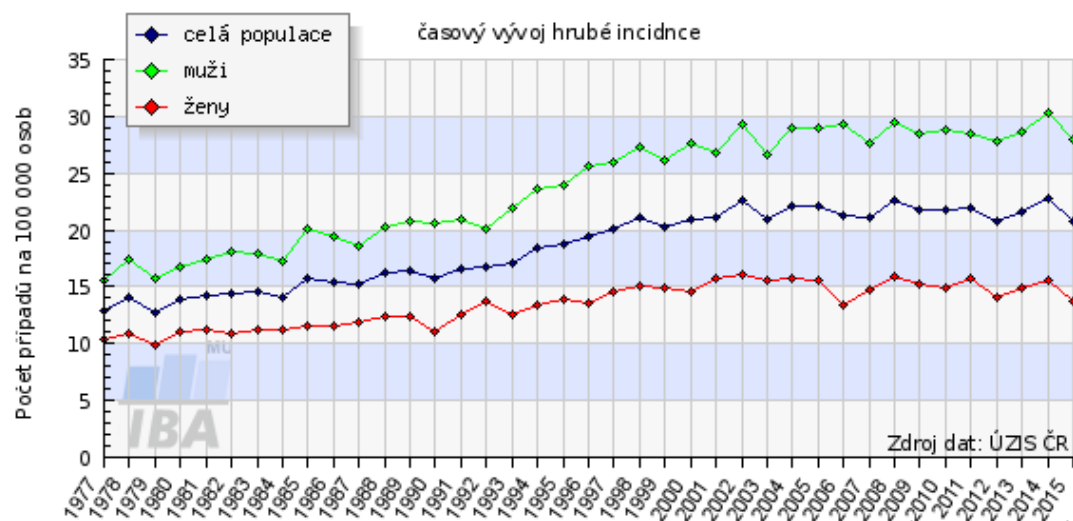
Príloha č. 1



Obrázok 1: Incidencia a mortalita pacientov s diagnózou karcinóm rekta v ČR

Zdroj: www.svod.cz

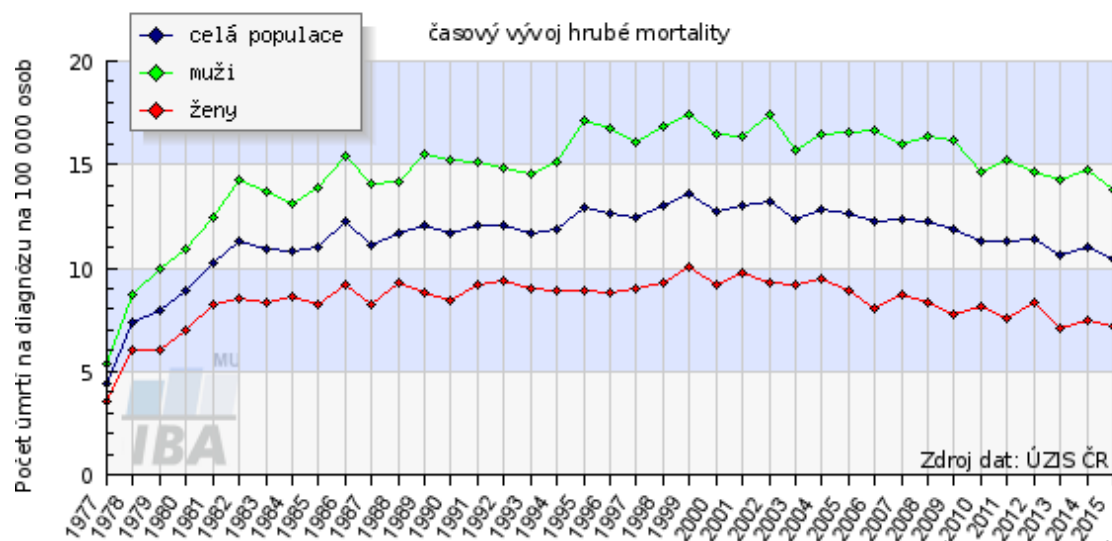
Príloha č. 2



Obrázok 2: Časový vývoj hrubej incidence karcinómu rekta – porovnanie mužov a žien v Českej republike

Zdroj: www.svod.cz

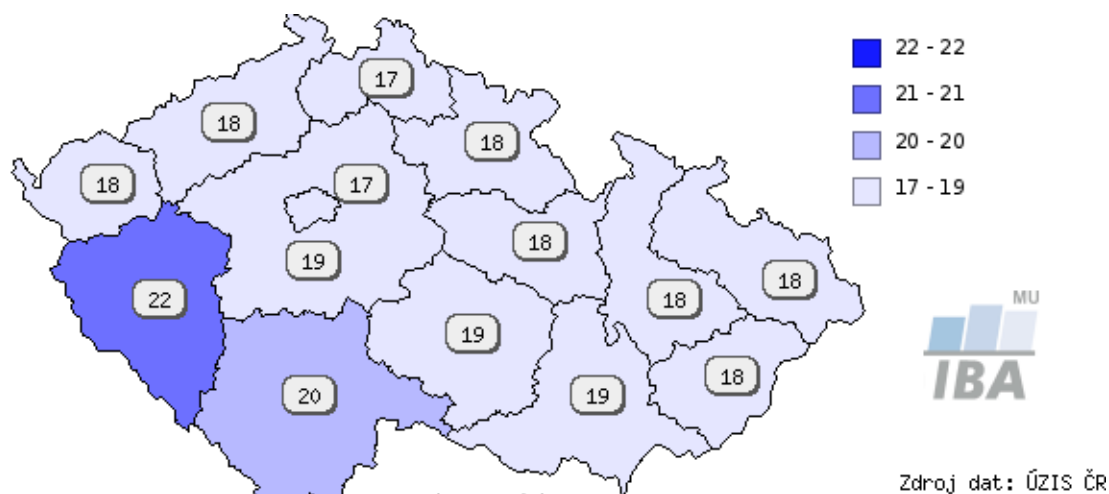
Príloha č. 3



Obrázok 3: Časový vývoj hrubej mortality pre karcinóm rekta – porovnanie mužov a žien v Českej republike

Zdroj: www.svod.cz

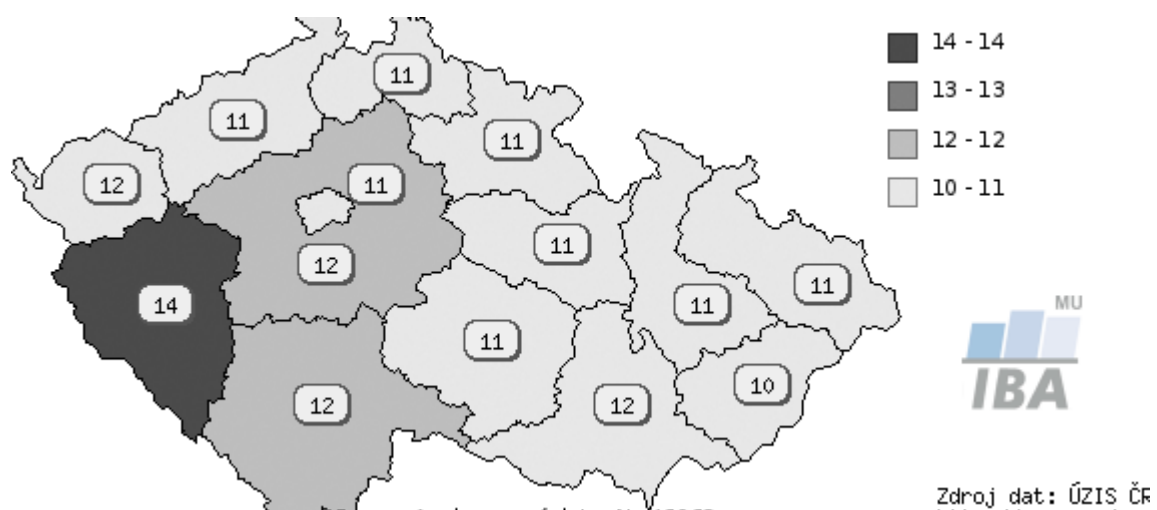
Príloha č. 4



Obrázok 4: Medziregionálne rozdiely v hrubej incidencii na 100 000 za obdobie 1977 - 2015

Zdroj: www.svod.cz

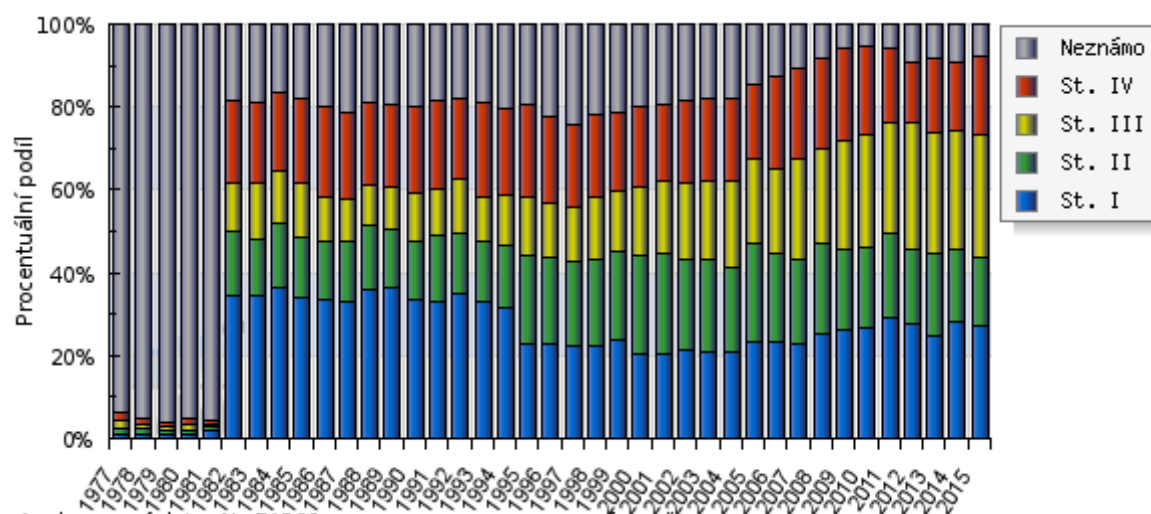
Príloha č. 5



Obrázok 5: Medziregionálne rozdiely v hrubej mortalite na 100 000 za obdobie 1977 - 2015

Zdroj: www.svod.cz

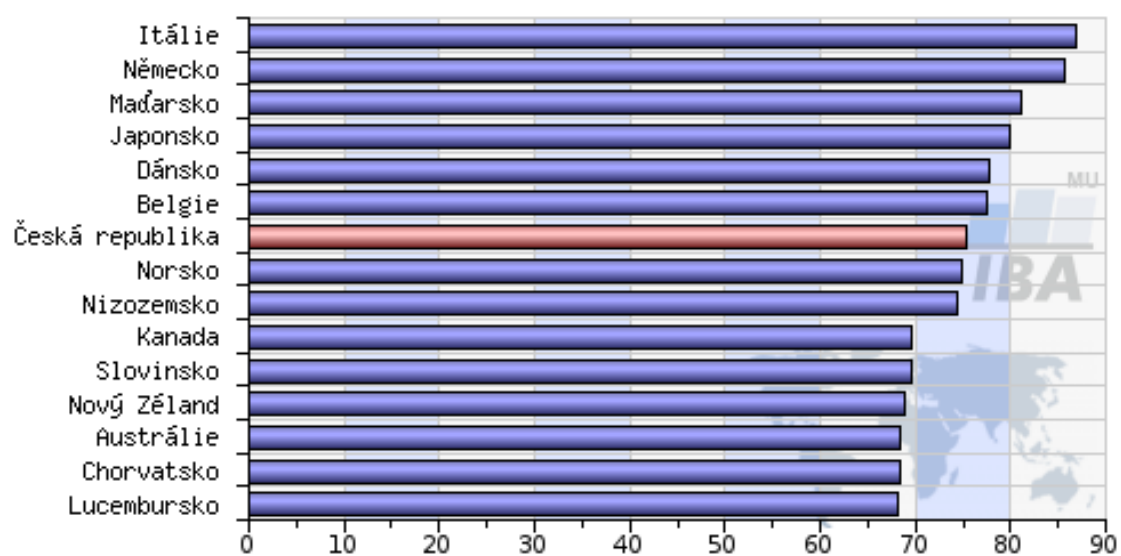
Príloha č. 6



Obrázok 6: Zastúpenie klinických štádií karcinómu rekta v období od 1977 do 2015

Zdroj: www.svod.cz

Príloha č. 7



Obrázok 7: Porovnanie incidencie rakoviny hrubého čreva a konečníka v ČR s ostatnými krajinami sveta

Zdroj: www.svod.cz

Príloha č. 8

Tabuľka č. 1: TNM Klasifikácia, 7. edícia

T – rozsah primárneho nádoru	
Tx	Nádor nemôže byť vylúčený
T0	Žiadny primárny nádor
Tis	<i>Ca in situ</i> , invázia do <i>lamina propria mucosae</i> – po novom HG mukózna neoplázia
T1	Invázia do submukózy
T2	Invázia do <i>muscularis propria</i>
T3	Invázia cez <i>muscularis propria</i>
T4	
T4a	Nádor prerastá na <i>peritoneum viscelaris</i>
T4b	Nádor prerastá do okolitých orgánov
N – stupeň zasiahnutia regionálnych lymfatických uzlín	
Nx	Zasiahnutie uzlín nie je možné vylúčiť
N0	Bez zasiahnutia regionálnych lymfatických uzlín
N1	Zasiahnutie 1 – 3 regionálnych lymfatických uzlín
N1a	1 uzlina
N1b	2 – 3 uzliny
N1c	Satelity v subserózii, bez zasiahnutia regionálnych lymfatických uzlín
N2	Zasiahnutie 4 a viacerých regionálnych lymfatických uzlín
N2a	4 – 6 uzlín
N2b	7 a viac uzlín
M – prítomnosť vzdialených metastáz	
Mx	Vzdialené metastázy nie je možné vylúčiť
M0	Bez vzdialených metastáz
M1	Vzdialená metastáza
M1a	Metastáza obmedzená na jeden orgán (pečeň, pľúca, vaječník, neregionálna lymfatická uzlina
M1b	Metastáza vo viac než jednom orgáne alebo postihnutie peritonea

Zdroj: Adam et al., 2004, s. 138

Príloha č. 9

Tabuľka č. 2: Klinické štádiá CRC

Klinické štádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1/2	N0	M0
II	T3/4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	Akékoľvek T	N1/2	M0
IIIA	T1/2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – 4a	N1	M0
	T2 – 3	N2a	M0
	T1 – 2	N1	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3 – 4a	N2b	M0
	T4b	N1 - 2	M0
IVA	Akékoľvek T	Akékoľvek N	M1a
IVB	Akékoľvek T	Akékoľvek N	M1b

Zdroj: Adam et al., 2004, s. 138

Príloha č. 10

Tabuľka 1: Dukesova klasifikácia karcinómu rekta

Dukes A		Nádor obmedzený na stenu rekta
Dukes B	Pôvodné	Nádor prerastajúci na serózu alebo šíriaci sa mimo rekta
	B1	Penetrácia <i>muscularis propria</i> - T1
	B2	Penetrácia cez <i>muscularis propria</i> – T2
	B3	Penetrácia cez serózu – T3
Dukes C	Pôvodné	Metastázy do regionálnych lymfatických uzlín
	C1	Nádor limitovaný len na <i>muscularis propria</i> -T1 s pozitívnymi uzlinami
	C2	Nádor penetruje cez stenu čreva -T3 s uzlinovým postihnutím
	C3	Nádor perforuje <i>peritoneum</i> alebo prerastá na okolité orgány -T4 s pozitívnymi uzlinami
Dukes D	doplnené	Indikované vzdialené metastázy

Zdroj: Akkoca et al., 2014, s. 2829 - 2830

Príloha č. 11

Tabuľka 2: Výsledky metaanalýzy, hodnotiava predoperačnú chemorádioterapiu a samostatnú rádioterapiu

	Rádioterapia (%)	Chemorádioterapia (%)
5 - ročná incidencia lokálnej recidívy	16,5	9,4
5 ročné prežívanie bez známk ochorenia	54,9	57,5
5 – ročné celkové prežívanie	65,2	63,9
Toxicita 3. a 4. stupňa	5,1	14,9
Kompletná patologická remisia	3,5	11,8
Sfinkter zachovávajúca operácia	47,6	49,6

Zdroj: Celen et al., 2009 in Richter et al., 2013, s. 288

Príloha č. 12

Tabuľka 3: Porovnanie 5- ročného prežívania vo vzťahu ku klinickému štádiu

Štúdia	5 – ročné prežívanie	5 – ročné prežívanie
Štádium II	Pooperačná rádioterapia	Pooperačná chemorádioterapia
PCS	61%	81%
NCDB	55%	62%
Štádium III	Pooperačná rádioterapia	Pooperačná chemorádioterapia
PCS	33%	65%
NCDB	39%	42%
GITSG (7175)	52%	59%
Mayo/NCCTG (7945)	48%	57%
PCS	50%	69%

PCS – Patterns of Care Study

NCDB – National Cancer Data Base

GITSG – gastrointestinal Tumor Study Group

Mayo/NCCTG – Mayo/Norton International Central Cancer Treatment Group

Zdroj: Horová et al., 2007

Príloha č. 13

Tabuľka 4: Porovnanie účinkov a komplikácií u pacientov, ktorí podstúpili len úplnú excíziu a u pacientov, ktorí okrem úplnej excízie podstúpili aj konkomitatnú chemorádioterapiu

	UE skupina	KCRT + UE skupina
Spolu	94	90
Zachovanie sfinkteru (%)	71,3/28,7	70/30
ÁNO/NIE		
Dĺžka operácie PRIEMER/ROZMEDZIE	3/2-6	3/2-10
Komplikácie (%)		
Urologické	0	2,2
Anatomická insuficiencia	8,5	2,2
Obštrukcia	1,1	1,1
Temporálna kolostómia	0	3,3
Infekcie rany	4,3	4,4
3 roky bez recidívy (%)	85,5	87,9
3 roky - celkové prežívanie (%)	90,7	92,3
Lokálna recidíva (%)	4,4	4,4
Vzdialené metastázy (%)	12,8	10

UE – úplná excízia, KCRT – konkomitantná chemorádioterapia

Zdroj: Fan et al., 2015, s. 6

Príloha č. 14

Tabuľka 5: Výskyt jednotlivých stupňov u pacientov, ktorí podstúpili predoperačnú chemorádioterapiu (n=64)

	G0 (n)	G1 (n)	G2 (n)	G3 (n)	G4 (n)
Nausea	51	6	7	-	-
Zvracanie	51	6	4	2	1
Hnačka	42	6	5	10	1
Leukopénia	56	8	-	-	-
Trombocytopénia	61	3	-	-	-
Periférálna neuropatia	62	2	-	-	-
Asténia	56	6	2	-	-
Tanesmus	55	3	6	-	-
Bolesť v oblasti análu	56	2	6	-	-
Proktitída	54	2	6	2	-
Cystitída	55	7	2	-	-
Kožné reakcie	53	7	3	1	-

Zdroj: Barsukov et al., 2013, s. 1111

Príloha č. 15

Tabuľka 6: Porovnanie nežiaducich účinkov a toxicity predoperačnej a pooperačnej chemorádioterapie

Typ prejavu toxicity	Predoperačná chemorádioterapia (n=399)	Pooperačná chemorádioterapia (n=237)
	%	
Akútne		
Hnačky	12	18
Hematologický efekt	6	8
Dermatologický efekt	11	15
3 a 4 stupeň toxicity	27	40
Chronické		
Gastrointestinálne nežiaduce účinky	9	15
Insuficiencia anastomózy	4	12
Problémy s močovým mechúrom	2	4
3 a 4 stupeň toxicity	14	24

Zdroj: Sauer et al., 2004, s. 1736