

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

# **BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2016**

**Jan Vacek**



FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

**Jan Vacek**

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

## **ROLE RADIOTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU REKTA**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Jan Mařan

PLZEŇ 2016





Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 15. 3. 2016

.....

vlastnoruční podpis

Poděkování:

Děkuji MUDr. Janu Mařanovi za odborné vedení, poskytování cenných rad a materiálních podkladů, bez kterých by nebylo možné bakalářskou práci vypracovat.

## **Anotace**

Příjmení a jméno: Vacek Jan

Katedra: Záchranářství a technických oborů

Název práce: Role radioterapie v léčbě karcinomu rekta

Vedoucí práce: MUDr. Jan Mařan

Počet stran – číslované: 49

Počet stran – nečíslované: 19

Počet příloh: 2

Počet titulů použité literatury: 23

Klíčová slova: karcinom, rektum, radioterapie, nežádoucí účinky, záření

### **Souhrn:**

Bakalářská práce se zabývá využitím radioterapie v léčbě karcinomu rekta. V teoretické části je stručně popsána anatomie rekta, epidemiologie a diagnostika karcinomu, ale především radioterapie a její aspekty, včetně nežádoucích účinků. Dále navazuje praktická část popisující konkrétní případy využití radioterapie. Je tvořena souborem kazuistik popisujících léčbu pacientů, kteří podstoupili mezi lety 2012 až 2015 ozařování na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. Práce přináší ucelený pohled na způsoby a možnosti využití radioterapie v léčbě karcinomu rekta.



## **Annotation**

Surname and name: Vacek Jan

Department: Department of rescue services and technical fields

Title of thesis: The role of radiotherapy in the treatment of rectal cancer

Consultant: MUDr. Jan Mařan

Number of pages – numbered: 49

Number of pages – unnumbered: 19

Number of appendices: 2

Number of literature items used: 23

Keywords: carcinoma, rektum, radiotherapy, side effects, radiation

### Summary:

The bachelor thesis deals with the use of radiotherapy in the treatment of rectal cancer. The theoretical part briefly describes the anatomy of the rectum, epidemiology and diagnosis of carcinoma, but especially radiotherapy and all its aspects, including side effects. Further followed by a practical part describing specific cases of radiotherapy use. It consist of a set of case studies describing the treatment of patients, who underwent irradiation between 2012 to 2015 on Oncology and radiotherapy clinic of University hospital in Pilsen. Thesis provides a comprehensive look at the ways and possibilities of radiotherapy in the treatment of rectal cancer.

# OBSAH

Úvod .....	11
Teoretická část.....	12
1 Anatomie rekta .....	12
1.1 Poloha a fixace.....	12
1.2 Sliznice.....	13
1.3 Svalovina.....	13
1.4 Cévní zásobení a inervace.....	14
2 Karcinom rekta .....	15
2.1 Definice.....	15
2.2 Epidemiologie .....	15
2.3 Etiologie.....	17
2.4 Dědičnost .....	17
2.4.1 Familiární adenomatózní polypóza .....	17
2.4.2 Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom.....	17
3 Prevence.....	19
3.1 Screening kolorektálního karcinomu .....	19
4 Klinický obraz a diagnostika .....	20
4.1 Klinický obraz.....	20
4.2 Diagnostika .....	20
4.2.1 Endoskopické vyšetřovací metody .....	21
4.2.2 Ultrasonografie .....	21
4.2.3 Počítačová tomografie .....	21
4.2.4 Magnetická rezonance .....	22
4.2.5 Pozitronová emisní tomografie.....	22
4.2.6 Irrigografie.....	22
4.2.7 Laboratorní vyšetření.....	23
5 Klasifikace karcinomu rekta.....	24
5.1 Staging .....	24
5.2 Klinická stádia .....	24
5.3 Dukesova klasifikace .....	25
5.4 Grading .....	25
6 Léčba karcinomu rekta .....	26

6.1	Postup léčby .....	26
6.2	Chirurgická léčba .....	26
6.3	Chemoterapie .....	27
6.4	Biologická léčba.....	28
7	Radioterapie.....	29
7.1	Neoadjuvantní radioterapie .....	29
7.1.1	Krátkodobý režim .....	29
7.1.2	Dlouhodobý režim .....	30
7.2	Adjuvantní radioterapie .....	30
7.3	Intraoperační radioterapie .....	31
7.4	Kurativní radioterapie .....	31
7.5	Paliativní radioterapie .....	31
8	Plánování radioterapie .....	32
8.1	Ozařovací poloha .....	32
8.2	Plánovací vyšetření .....	32
8.3	Konturace struktur .....	33
8.4	Parametry ozařování .....	33
8.5	Simulace ozáření.....	34
8.6	Verifikace nastavení pacienta .....	34
9	Modality radioterapie .....	35
9.1	Teleradioterapie .....	35
9.1.1	Trojrozměrná konformní radioterapie .....	35
9.1.2	Radioterapie s modulovanou intenzitou .....	35
9.2	Brachyradioterapie.....	36
10	Nežádoucí účinky radioterapie .....	37
10.1	Časné nežádoucí účinky .....	37
10.2	Pozdní nežádoucí účinky.....	37
10.3	Hodnocení nežádoucích účinků .....	37
	Praktická část.....	40
11	Formulace problému.....	40
12	Cíle výzkumu.....	40
13	Metodika výzkumu .....	40
14	Výzkumné otázky .....	41

15	Sběr dat.....	41
16	Výzkumný soubor.....	41
17	Vlastní výzkum.....	42
17.1	Kazuistika 1.....	42
17.2	Kazuistika 2.....	44
17.3	Kazuistika 3.....	46
17.4	Kazuistika 4.....	48
17.5	Kazuistika 5.....	50
17.6	Kazuistika 6.....	52
17.7	Kazuistika 7.....	54
18	Diskuze .....	56
	Závěr.....	59
	Literatura a prameny.....	60
	Seznam zkratk.....	63
	Seznam tabulek.....	65
	Seznam obrázků.....	66
	Seznam příloh.....	67
	Přílohy .....	68

# ÚVOD

Problematika karcinomu rekta je stále aktuálním onkologickým tématem, neboť zejména ve vyspělých zemích se jedná o poměrně časté nádorové onemocnění s nezanedbatelným sociálním a ekonomickým dopadem. Nádory tlustého střeva a konečníku jsou obecně považovány za tzv. civilizační chorobu související především s nevhodným stravováním a životním stylem. V mezinárodním srovnání incidence zaujímá Česká republika dlouhodobě přední místa, přičemž ročně je u nás diagnostikováno přes 2000 nových případů a za stejné období je evidováno přes 1000 úmrtí v důsledku tohoto onemocnění. Pozitivní trend lze spatřovat alespoň ve vývoji mortality, kterou se daří dlouhodobě snižovat, zatímco incidence je relativně stálá. K tomu v posledních letech napomáhá také screeningový program kolorektálního karcinomu napomáhající k časnějšímu zachycení nemoci.

Léčba nádorů v oblasti rekta představuje komplexní proces využívající celý soubor léčebných metod, jež jsou kombinovány dle individuální potřeby každého pacienta. Základ léčby představuje chirurgické odstranění nádoru doplněné chemoterapií a samozřejmě radioterapií, které je věnována tato bakalářská práce. V případě pokročilého onemocnění lze využít také léčbu biologickou neboli cílenou. Radioterapie nachází uplatnění ve všech léčebných režimech, nejčastěji však v předoperačním a pooperačním. Smyslem jejího využití je obvykle zmenšení nádoru před chirurgickým výkonem, omezení rizika lokální recidivy či například potlačení symptomů nemoci v paliativním režimu. V určitých indikacích lze díky jejímu využití zachovat anální svěrače, což má zásadní vliv na kvalitu života pacienta, který může být ušetřen vyvedení stomie.

Samotná práce je rozdělena na dvě hlavní části. Teoretická část, využívající jako zdroj informací odbornou literaturu, je věnována stručnému popisu anatomie, problematice karcinomu rekta, jeho diagnostice a léčbě se zaměřením na využití radioterapie. Prostor je věnován i plánování léčby zářením, které je nedílnou součástí procesu a nakonec i nežádoucím účinkům léčby. Praktická část se formou kazuistik soustředí na popis využití radioterapie u pacientů léčených na Onkologické a radioterapeutické klinice v Plzni. Součástí každé kazuistiky je krátká anamnéza, diagnostika a především průběh radioterapie. Pozornost je zaměřena na konkrétní přínos léčby a na nežádoucí účinky vyplývající z ozáření okolních struktur, jako jsou například močový měchýř a střevní sliznice.

# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 ANATOMIE REKTA

Rektum neboli konečník je poslední část tlustého střeva navazující na sestupný tračník. Začíná v úrovni mezi druhým a třetím křížovým obratlem, prochází malou pávní a je zevně ukončen řitním otvorem. Je dlouhý 12–15 cm a bez náplně je široký 4–5 cm. Jeho šířka je velice proměnlivá, neboť zpočátku je mírně zúžený, ale následně se rozšiřuje do svých hlavních částí. Kraniální částí konečníku je ampulla recti dosahující délky 10–12 cm. Funkcí tohoto úseku je hromadění stolice, v důsledku čehož se jeho šířka může pohybovat v rozmezí 4–10 cm. Následující částí je užší canalis analis dlouhý 2–4 cm, který začíná v úrovni pod hrotem kostrče, odkud pokračuje k zevnímu vyústění. Řitní otvor, anus, je poslední částí rekta a celé trávicí soustavy. Jeho tmavě pigmentovaná kůže je charakteristicky zřasená a stažená v důsledku svalové činnosti svěračů. (1)

### 1.1 Poloha a fixace

Průběh konečníku malou pávní není přímý, ale vytváří několik záhybů. Ve frontální rovině jsou ohyby tři, přičemž každý vytváří zářez prominující do vnitřního průsvitu. Nejvýraznější je prostřední zářez, známý jako Kohlrauschova řasa, ležící asi 6,5 cm od řitního otvoru. V rovině sagitální jsou ohyby dva. Horní, flexura sacralis, jde při zakřivení kosti křížové a kostrče. Na ni navazuje flexura perinealis směřující od hrotu kostrče dorsálně k řitnímu otvoru. (1) (2)

V kraniální části je fixace rekta zajištěna pomocí peritonea, které navazuje z colon sigmoideum a upevňuje ho ke stěně pánevní. V této oblasti může docházet ke zdvojení peritonea a vzniku tzv. mesorecta. Dosah peritonea při zevním povrchu rekta vymezuje poloha Kohlrauschovy řasy. Dále je rektum pokryto vazivovou adventicií, fascia recti, plynule přecházející ve vazivo paraproctium, které rektu poskytuje pružnost a roztažnost. Na fixaci se také podílí ligamentum anococcygeum, což je vazivo mezi kostrčí a kaudální částí rekta. (1)

## 1.2 Sliznice

Sliznice rekta souvisle navazuje na tlusté střevo a má velmi podobný vzhled. Je mírně nažloutlé až růžové barvy a je pro ni charakteristické zřasení. V oblasti ampulla recti jsou obvykle tři poloměsíčitě řasy, plicae transversales recti. Dále sliznice přechází do tzv. zona hemoroidalis, kde tvoří 6–12 podélných řas, columnae anales. Ty jsou výsledkem orientace svaloviny a průběhu žilních pletení, plexus venosus rectalis, jejichž náplň je důležitá pro podporu správné funkce řitního uzávěru. Mezi columnae anales se nachází mírná prohloubení, sinus anales, které kaudálně ukončují příčné slizniční řasy, valvulae anales. Na ty navazuje úsek pecten analis se sliznicí světlejší barvy. Rektum je zprvu vystláno jednovrstevným cylindrickým epitelem s resorpční schopností, typickým pro střevo. Této vlastnosti lze využít při podávání léků per rektum, ale v průběhu canalis analis se epitel mění ve vícevrstevný dlaždicový bez rohovatění, aby v úseku linea anocutanea přešel v rohovatějící epitel kůže řitního otvoru. Sliznice konečníku je prostoupena žlázami, jako například Lieberkuhnovy žlázy nebo glandulae anales, jejichž funkcí je tvorba hlenu. (1) (2)

Rektum má řídké a pohyblivé podslizniční vazivo, což mu umožňuje pohyb kaudálním směrem. To může mít za efekt vyhrěznutí neboli prolaps rekta následkem zvýšení jeho vlastní hmotnosti. K takové situaci může dojít v případě výskytu zácpy, hemoroidů nebo v důsledku nádorového onemocnění. (1)

## 1.3 Svalovina

Svalovina stěny rekta tvoří silnou vrstvu, kterou lze rozdělit na vnější podélnou a vnitřní kruhovou. V zevní podélné vrstvě zanikají ténie, které jsou typické pro tračník, a vzniká souvislá vrstva. Vnitřní kruhovitá vrstva z hladké svaloviny vytváří v úseku zona hemoroidalis vnitřní svěrač, m. sphincter ani internus. Pod dnem pánevním se k hladké svalovině rekta přikládá příčně pruhovaná svalovina a vytváří vnější svěrač, m. sphincter ani externus. Správná funkce tohoto svalu je bezpodmínečně nutná pro efektivní a volní defekaci. (1)

## 1.4 Cévní zásobení a inervace

Cévní zásobení konečníku je zajištěno ze dvou hlavních zdrojů: a. mesenterica inferior odstupující z břišní aorty a a. pudenda interna, která odstupuje z a. iliaca interna. Zásobení horní části rekta zajišťuje a. rectalis superior, nejkaudálnější větev a. mesenterica inferior. Střední část rekta je zásobena pomocí a. rectalis media, jež je přímou větví a. iliaca interna. Dolní část rekta zásobuje a. rectalis inferior odstupující z a. pudenda interna. (1)

V oblasti rekta se nachází výrazná portokavální anastomóza, neboť v. rectalis superior vede krev do v. mesenterica inferior a ta je přítokem v. portae. Naproti tomu v. rectalis media a v. rectalis inferior odvádějí krev do v. iliaca communis a ta dále do v. cava inferior. (1) (2)

Lymfatické cévy z oblasti rekta mohou mít různé směry. Do nodi mesenterici inferiores vedou mízu podél a. rectalis superior. Z dolní části rekta vedou lymfatické cévy při a. rectalis media do nodi iliaci interni. K rektu se též přikládají tzv. předsunuté uzliny, nodi pararectales. Z oblasti řitního otvoru vedou lymfatické cesty po hrázi do tříselné krajiny, kde ústí do nodi inguinales superficiales a následně do nodi iliaci externi. Část lymfatických cév od zadní strany canalis analis prochází pánví do nodi sacrales. (2)

Inervace sympatického nervového systému rekta má původ v sakrálních gangliích truncus sympatikus. Odtud jako nn. splanchnici sacrales přicházejí do plexus hypogastricus, kde se potkávají s nn. splanchnici pelvici ze sakrálního parasympatiku. Sympatická vlákna způsobují stažení análního svěrače, parasympatická naopak jeho uvolnění. (1) (2)



## **2 KARCINOM REKTA**

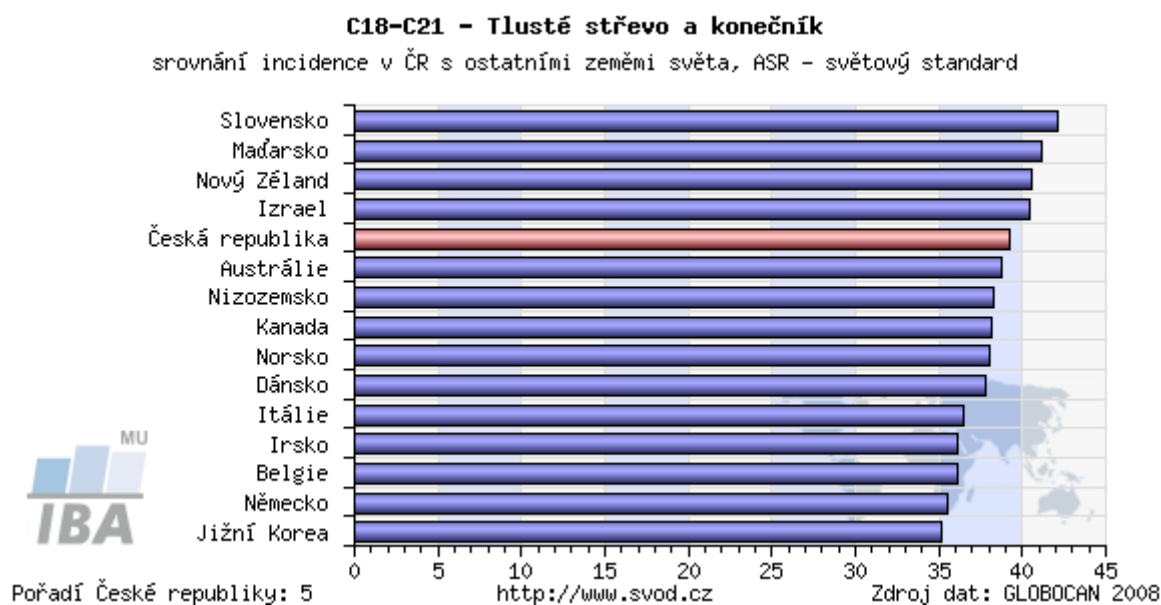
### **2.1 Definice**

Ve zdravotnické literatuře je karcinom rekta často řazen do kategorie kolorektálního karcinomu. Kvůli léčebné strategii je však třeba odlišit karcinom rekta od karcinomů tračníku. Rektum se nachází v pánvi a je v úzkém kontaktu s okolními strukturami. To má za následek riziko rychlého rozšíření nádoru do jeho okolí a s ním spojené recidivy nádoru. Další rozdíl spočívá v možnosti využití radioterapie při léčbě karcinomu rekta, neboť záření již nezasahuje velmi radiosenzitivní oblast tenkého střeva, jako je tomu v případě ozáření tračníku, kde je využití radioterapie do značné míry omezeno. Další zdánlivou výhodou u karcinomů rekta je lepší možnost diagnostiky a lokalizace samotného nádoru. (3)

### **2.2 Epidemiologie**

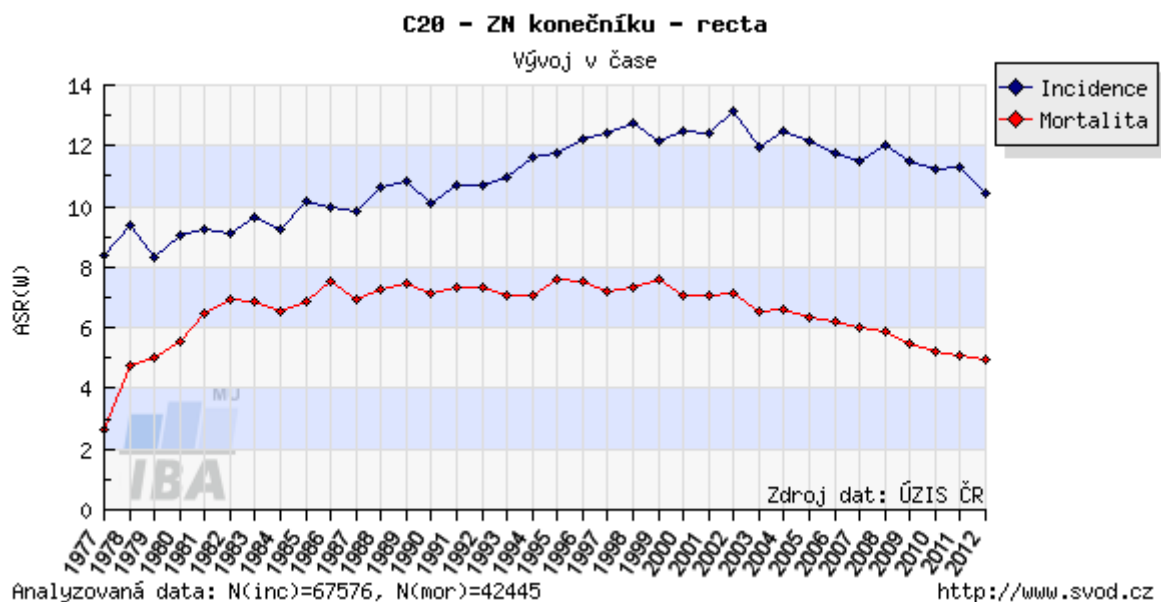
Karcinom rekta je ve vyspělém světě častým nádorovým onemocněním a Česká republika patří k zemím s nejvyšším výskytem. V aktuálním mezinárodním srovnání incidence zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku zaujímá 5. příčku. (viz Obr. 1) Každý rok je u nás diagnostikováno přes 2000 nových pacientů s karcinomem rekta a za toto období na následky s ním spojené přes 1000 pacientů zemře. I přes tuto neblahou statistiku dochází ve vývoji incidence ke stagnaci nebo dokonce k mírnému poklesu. Pozitivnější trend lze však spatřovat ve vývoji mortality, kde dochází k dlouhodobému poklesu. (viz Obr. 2) K tomu dochází zásluhou kvalitní onkologické péče poskytované v České republice a také díky programu screeningu kolorektálního karcinomu, který je zaměřen na včasný záchyt onemocnění u rizikové části populace. (3) (4)

## Obrázek 1 Srovnání se zahraničím



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

## Obrázek 2 Vývoj incidence a mortality



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

## 2.3 Etiologie

Významnou roli při vzniku a rozvoji karcinomu rekta zastává životní styl. Předpokládá se zejména negativní vliv špatného stravování, jako například konzumace potravin s vysokým obsahem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. K rozvoji také přispívá nadměrná konzumace alkoholu, kouření a obezita. Kromě ovlivnitelných faktorů souvisí výskyt nádorů rekta s věkem a pohlavím, přičemž k nárůstu incidence dochází u osob starších 50 let, s převažující mužskou částí populace. (viz Obr. 3, 4) (3) (5)

Zhruba v 85 % vznikají nádory rekta ze střevních polypů, což jsou slizniční výrůstky představující významnou prekancerózu. Z histologického hlediska se v drtivé většině jedná o tubulární adenokarcinomy (90 %), hlenotvorné karcinomy (8 %) a karcinomy z prstenčitých buněk (2 %). Ostatní druhy jsou spíše vzácné. (3) (5)

## 2.4 Dědičnost

V 80 % případů se nádory rekta vyskytují sporadicky, ale zbylých 20 % představují nádory zatížené genetickou predispozicí. Pokud byl karcinom rekta přítomen v rodině, je riziko jeho opětovného výskytu v rodině dvakrát až třikrát vyšší než v běžné populaci. (3) (5)

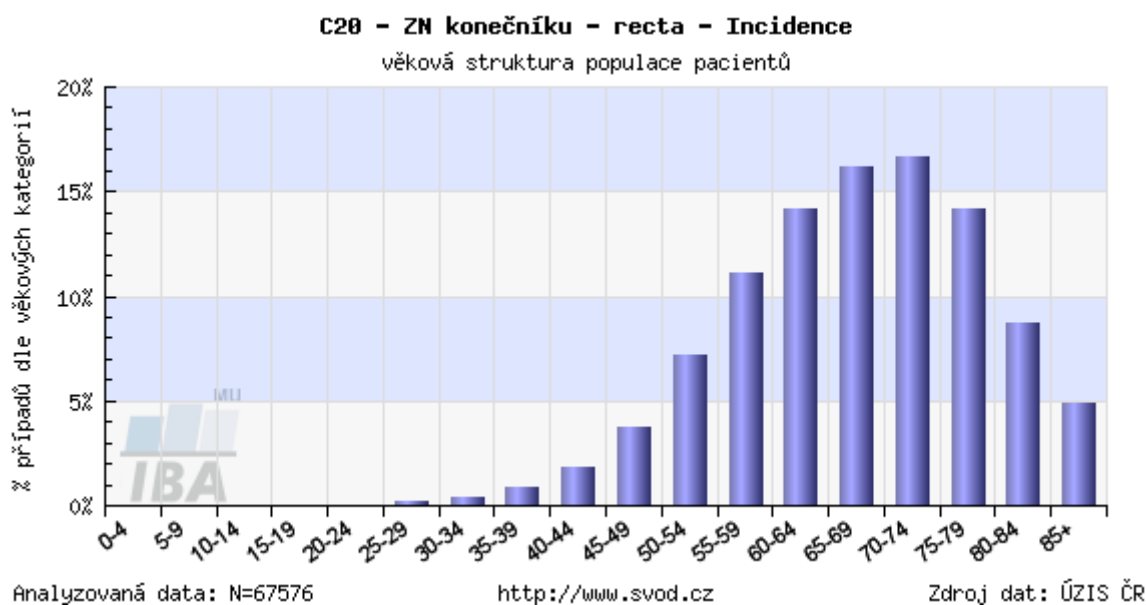
### 2.4.1 Familiární adenomatózní polypóza

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantní dědičné onemocnění projevující se výskytem stovek polypů v tlustém střevě a konečníku, u kterých postupně dochází k malignímu zvratu. FAP se vyskytuje zhruba u 1 jedince z 10 000. Jednotlivé polypy lze odstraňovat endoskopicky při kolonoskopii. V případě závažného průběhu onemocnění je indikována kolektomie. (3)

### 2.4.2 Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

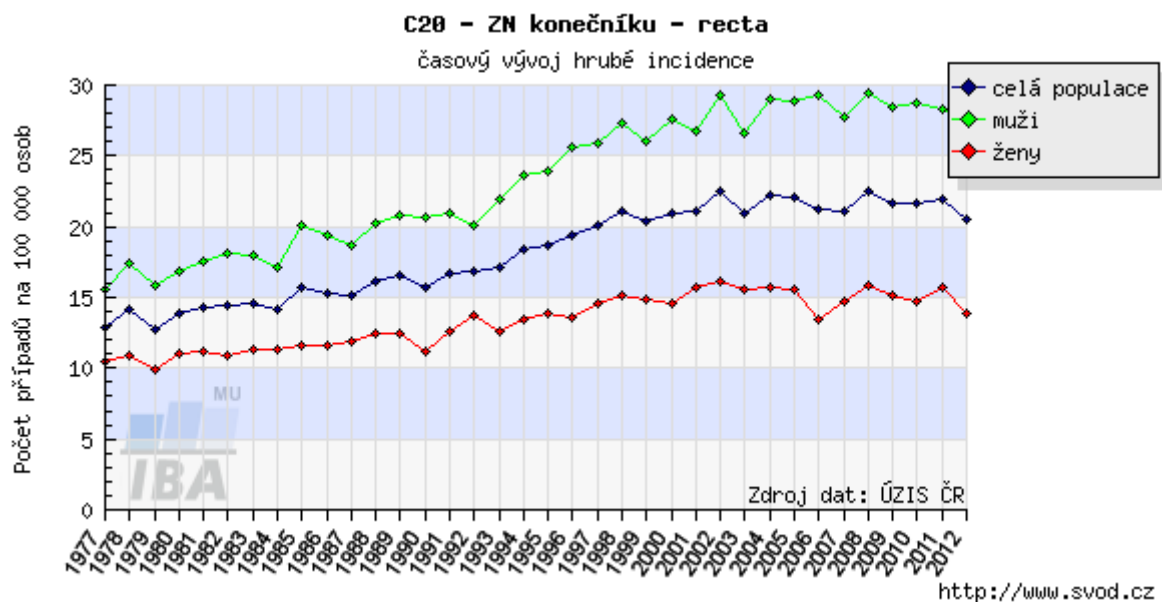
Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), známý též jako Lynchův syndrom, je autozomálně dominantní dědičný syndrom. Příčinou této genetické predispozice pro vznik kolorektálního karcinomu je mutace genů zajišťujících správný průběh replikace DNA, která se tak stává nestabilní. Vzniklé nádorové onemocnění nemusí postihovat pouze kolorektum, ale také blízké orgány a struktury, jako například žaludek, tenké střevo, ovarium apod. (3)

**Obrázek 3 Věková struktura pacientů**



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

**Obrázek 4 Srovnání incidence dle pohlaví**



Zdroj: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C20>

### **3 PREVENCE**

Cílem prevence je zamezení vzniku nemoci eliminováním rizikových faktorů. V případě karcinomu rekta to znamená především změnu životního stylu. Je vhodné omezení alkoholu a kouření, nejlépe s kouřením přestat úplně. Nezbytná je také úprava jídelníčku. Tučné potraviny a uzeniny je možné nahradit rybami a drůbežím masem. Úprava jídla smažením a grilováním je z dlouhodobého hlediska nevhodná a je dobré ji zredukovat na minimum. Strava by měla obsahovat všechny potřebné stopové prvky, vitamíny a dostatečné množství vlákniny pro podporu správné funkce trávicí soustavy. Naše stravovací návyky přímo ovlivňují naši tělesnou hmotnost a s ní spojený rozvoj obezity. Té bychom měli předcházet dostatečnou tělesnou aktivitou, nejlépe pravidelným pohybem. Důležitý je aktivní přístup jedinců, boj proti závislostem a zdravotní osvěta. (6)

#### **3.1 Screening kolorektálního karcinomu**

Od roku 2000 je v České republice realizován program screeningu kolorektálního karcinomu, jehož metody jsou stále inovovány. K výraznějším změnám došlo v roce 2009 zavedením primární screeningové kolonoskopie a dále v roce 2014, kdy bylo zavedeno adresné zvaní občanů starších 50 let. Záměrem programu je aktivní vyhledávání, informování a vyšetřování asymptomatických jedinců v rizikovém věku, kteří jsou rozděleni do dvou skupin. První skupinu představují lidé ve věku 50 až 54 let. Ti v intervalu jednoho roku podstoupí u svého lékaře test na okultní krvácení ve stolici (TOKS). Test spočívá v analýze odebraného vzorku stolice, přičemž se zjišťuje možná přítomnost krve, která by mohla signalizovat probíhající nádorové onemocnění. Pokud test potvrdí přítomnost krve, je dotyčná osoba odeslána na podrobnější kolonoskopické vyšetření. Jestliže dodatečné vyšetření nepotvrdí nádorové onemocnění, je jedinec ze screeningového programu vyřazen na 10 let, čímž automaticky bude spadat do druhé sledované skupiny. Potvrdí-li kolonoskopie přítomnost nádorového onemocnění, je jedinec léčen dle závažnosti svého stavu. (7) (8)

Druhou skupinu tvoří lidé, kteří již dosáhli 55 let věku. Zde se mění interval pro provádění TOKS na 2 roky. Podezření na přítomnost krve ve stolici je opět indikací pro kolonoskopické vyšetření. Další změnou je možnost primárního kolonoskopického vyšetření, které je jako alternativa TOKS hrazeno ze zdravotního pojištění. (7) (8)

## 4 KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA

### 4.1 Klinický obraz

Příznaky karcinomu rekta se zprvu nemusí projevovat vůbec, nebo mohou být nevýrazné a v takovém případě je člověk ani nemusí zaznamenat. Typickým projevem je dlouhodobá změna střevní činnosti a vyprazdňování. Jedinec může začít trpět zácpou či průjmy. Pro nádor v oblasti konečníku je charakteristické tzv. stužkovité zúžení stolice následkem zmenšení průsvitu konečníku. Závažným příznakem je krvácení z konečníku, přítomnost krve ve stolici a defekace krvavého hlenu. Chronická ztráta krve může vést k rozvoji anémie projevující se slabostí a únavou. Defekace obecně se může stát bolestivou a náročnou. Zhoršené vyprazdňování může způsobit bolesti břicha, plynatost a pacient může trpět pocitem nedostatečného vyprázdnění. V pokročilejším stádiu nemoci může dojít ke střevní neprůchodnosti vyvolané růstem nádoru. (5) (9)

### 4.2 Diagnostika

V léčbě karcinomu rekta je nejdůležitější jeho včasné odhalení, neboť prognóza se v závislosti na stádiu onemocnění může velice lišit. V ideálním případě je nádorové onemocnění diagnostikováno v časném stádiu, dokud daný jedinec netrpí žádnými problémy. K tomu může dojít při cíleném vyšetření u symptomatického pacienta nebo v rámci již zmíněného screeningového programu, kdy lze i malé množství krve ve stolici zjistit pomocí testu okultního krvácení. Samotná přítomnost krve však může být příznakem i jiných onemocnění, jako jsou například hemoroidy a zánětlivá střevní onemocnění. Z tohoto důvodu je nutné provést další, upřesňující vyšetření. (5) (9)

Základem je provedení důkladné anamnézy. Lékař zjišťuje, zda netrpěl nádorovým onemocněním někdo z rodiny pacienta, případně o jaké se jednalo. Dále je třeba dotázat se na příznaky, jako jsou bolesti břicha, náhlý úbytek na váze, střevní potíže nebo krvácení z konečníku. Následně je pacientovi provedeno pečlivé vyšetření břicha, které lze doplnit vyšetřením per rektum (případně per vaginam), při kterém lze nádor konečníku nahmatat. Vzhledem k těmto základním vyšetřením a jejich výsledkům lékař rozhodne o dalším individuálním postupu v diagnostice. (5) (9)

#### **4.2.1 Endoskopické vyšetřovací metody**

Po základních vyšetřeních standardně následuje endoskopické vyšetření nazývané rektoskopie. Při něm je pomocí endoskopu zobrazen konečník a jeho prostřednictvím lze odebrat zbytky stolice a bioptické vzorky. Ty mohou sloužit k dalším analýzám. Rektoskop lze mimo jiné použít k odstranění polypů. Podobným vyšetřením je sigmoideoskopie umožňující kromě rekta vyšetřit i poslední část tlustého střeva, colon sigmoideum. Další uplatňovanou metodou je kolonoskopie sloužící k zobrazení tlustého střeva. Používá se při podezření na šíření nádoru. Pokud je tlusté střevo vyšetřováno v celém svém rozsahu, označuje se vyšetření jako pankoloskopie. (9) (10)

#### **4.2.2 Ultrasonografie**

Ultrazvukové vyšetření je rychlá a nenáročná vyšetřovací metoda. V případě karcinomu rekta umožňuje zobrazit samotný rozsah nádoru, metastatické postižení jater a zvětšení lymfatických uzlin. Pro získání informací o nádoru se využívá metoda transrektální ultrasonografie (TRUS), při které je ultrazvuková sonda zavedena per rektum do přímého kontaktu s nádorem. TRUS nabývá významu zejména při hodnocení nádorů klasifikovaných Tis a T1. Při pátrání po metastatickém postižení jater je možné využít kontrastní ultrasonografické vyšetření (CEUS), neboť aplikace kontrastní látky umožňuje detekci lézí menších než 1 cm. (5) (11)

#### **4.2.3 Počítačová tomografie**

Velice využívanou metodou v diagnostice karcinomu rekta je zobrazení oblasti břicha a pánve počítačovou tomografií (CT). Vyšetření poskytuje informace o vnitřních orgánech v podobě tomografických řezů. Díky detailnímu zobrazení je možné získat konkrétní představu o velikosti a eventuálním šíření nádoru. Pro lepší zobrazení je vhodná aplikace kontrastní látky intravenózně nebo per os. Při podezření na metastatické šíření nádoru do jater lze využít CT pro navigaci při odběru bioptického vzorku speciální jehlou. Moderní CT přístroje mohou provést tzv. virtuální kolonoskopii spočívající ve 3D rekonstrukci stěny tlustého střeva, kterou lze porovnávat s 2D řezy. Je určena k detekci polypů a kolorektálního karcinomu, zejména tehdy, je-li endoskopická kolonoskopie kontraindikována. (11) (12)

#### **4.2.4 Magnetická rezonance**

Alternativou k zobrazení vnitřních orgánů pánve je vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Podobně jako u CT jsou výsledkem tomografické řezy, ale MR se vyznačuje detailnějším rozlišením měkkých tkání a struktur. Nezpochybnitelnou výhodou oproti CT je také nulová radiační zátěž. Vzhledem k těmto vlastnostem je MR využívána pro určení lokálního rozsahu nádoru. Ten může být významný pro prognózu onemocnění, protože pomocí MR lze určit vzdálenost nádoru od fascia recti. Vzdálenost nad 1 mm se jeví relativně bezpečně a riziko lokální recidivy nádoru je uváděno přibližně 12 %. Při vzdálenosti menší než 1 mm se riziko pohybuje kolem 28 %. Dalším zjišťovaným prognostickým parametrem může být přesah nádoru za muscularis propria a angioinvasze. Mimo jiné slouží MR k hodnocení průběhu léčby a k restagingu, tj. zhodnocení nádoru dle TNM klasifikace po neoadjuvantní terapii. (11) (12)

#### **4.2.5 Pozitronová emisní tomografie**

Pozitronová emisní tomografie (PET) je doplňujícím vyšetřením využívajícím aplikaci radiofarmaka k zobrazení a upřesnění rozsahu nádoru a metastáz. Je indikováno při nejasnostech ve výsledcích konvenčních zobrazovacích metod. PET hodnotí nádor z hlediska jeho viability, neboť k akumulaci radiofarmaka ve vyšetřované oblasti dochází následkem změny metabolické aktivity. Při vyšetření nádorů v oblasti rekta je nejvíce uplatňováno podání 18-fluorodeoxyglukózy (18-FDG). Ta je zachycena nádorovými buňkami, jež následně uvolňují elektromagnetické záření. Pro přesnou anatomickou lokalizaci daného místa jsou využívány moderní hybridní přístroje PET/CT a PET/MR, které kombinují vyšetření anatomické a funkční. (11) (12)

#### **4.2.6 Irrigografie**

K prokázání nádorového onemocnění je možné využít také starší metodu vyšetření pomocí kontrastní látky, tzv. irrigografii. Nejdříve je rektální rourkou aplikována baryová kontrastní látka a následně vzduch, jenž roztáhne střevo. Na zhotoveném rentgenovém snímku je vidět obrys střeva a dle jeho nerovností lze usuzovat možný nádor. Irrigografie má však své nevýhody, neboť neposkytuje dostatečně přesné informace a nemusí být vždy spolehlivá. Malé struktury nemusí zobrazit vůbec. Z těchto důvodů se dnes již příliš nepoužívá. (5) (9)



#### 4.2.7 Laboratorní vyšetření

Z laboratorních vyšetření je využíváno stanovení nádorových markerů, což jsou látky vzniklé v souvislosti s nádorovým onemocněním. Může se jednat o enzymy, hormony a antigeny, které lze prokázat laboratorními metodami. Jejich hodnoty jsou nejběžněji zjišťovány v krvi, kam se uvolňují z buněk nádoru. Samotný výskyt markerů může být spojen s proliferační aktivitou nádoru, buněčnou diferenciací či destrukcí buněk. Jednotlivé markery nemusí být specifické pouze pro jedno nádorové onemocnění a ke zvýšení jejich hodnot v krvi může docházet i při nenádorovém onemocnění. Z těchto vlastností vyplývá význam markerů, který nespočívá v přímém určení diagnózy, nýbrž v jejím potvrzení. Výsledky vyšetření nachází uplatnění zejména v hodnocení průběhu léčby a odhadování rizika progresu onemocnění. Po úspěšném ukončení léčby by mělo dojít ke snížení hodnot markerů. V opačném případě, kdy dochází ke zvýšení hodnot, je důvodné podezření na recidivu nádoru. U karcinomu rekta je významné sledování hlavního nádorového markeru CEA a vedlejšího CA 19-9. (5) (9) (13)

Karcinoembryonální antigen (CEA) je glykoprotein uvolňovaný nádorovými buňkami do krevního oběhu. Vyskytuje se v souvislosti s nádorovým postižením žaludku, jater, plic, slinivky břišní, prsu, tlustého střeva a konečníku. Pozitivita CEA se u kolorektálního karcinomu pohybuje v rozmezí 50–60 %. Jak již bylo zmíněno, jeho sledování je užitečné pro hodnocení léčby, neboť snížení jeho hodnot značí úspěšný postup. Naopak u vyléčených pacientů může zvýšení jeho hodnot předznamenat recidivu onemocnění ještě předtím, než se začne klinicky projevovat. (5) (9) (13)

CA 19-9 je antigen uvolňovaný opět do krevního oběhu. Typicky se vyskytuje u nádorů slinivky břišní, tlustého střeva a konečníku. Jeho pozitivita se u kolorektálního karcinomu pohybuje kolem 40 %. CA 19-9 je podobně jako CEA indikátorem průběhu léčby a případné recidivy onemocnění. (5) (9) (13)

## 5 KLASIFIKACE KARCINOMU REKTA

### 5.1 Staging

Staging představuje určení anatomického rozsahu nádoru na základě diagnostických vyšetření. Je zásadní pro stanovení léčebné strategie a prognózy. Pro většinu onkologických onemocnění je využíván jednotný klasifikační systém TNM. Ten hodnotí velikost primárního nádorového ložiska, infiltraci regionálních mízních uzlin a případný výskyt vzdálených metastáz. TNM klasifikace je uvedena v tabulce 1. (5)

**Tabulka 1 TNM klasifikace tlustého střeva a konečníku**

<b>T</b>	<b>Primární nádor</b>
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae
T1	Nádor postihuje submukózu
T2	Nádor postihuje tunica muscularis propria
T3	Nádor postihuje subserózu nebo se šíří do neperitonealizované perikolické či perirektální tkáně
T4	Nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury a/nebo prorůstá viscerální peritoneum
<b>N</b>	<b>Regionální mízní uzliny</b>
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	Regionální mízní uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v 1 až 3 regionálních mízních uzlinách
N2	Metastázy ve 4 nebo více regionálních mízních uzlinách
<b>M</b>	<b>Vzdálené metastázy</b>
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1	Vzdálené metastázy

Zdroj: (13)

### 5.2 Klinická stádia

Jednotlivé kategorie klasifikace TNM lze za účelem analyzování sloučit v klinická stádia. Stadium 0 zahrnuje karcinom in situ. Nádory, které se nachází pouze v orgánu svého původu, jsou řazeny do stádia I a II. Do stádia III jsou řazeny nádory šířící se do svého okolí včetně lymfatického systému a poslední stádium IV představují nádory se vzdálenými metastázemi. Znázornění klinických stádií je uvedeno v příloze 1. (14)

### 5.3 Dukesova klasifikace

Kromě TNM klasifikace lze pro hodnocení karcinomu rekta využít starší Dukesovu klasifikaci. Ta je založena na posouzení nádorové infiltrace jednotlivých vrstev tlustého střeva nebo rekta se zhodnocením možné diseminace nádorových buněk v lymfatickém systému. Porovnání Dukesovy a TNM klasifikace včetně jednotlivých klinických stádií je uvedeno v tabulce 2. (13)

**Tabulka 2 Klinické dělení stádií kolorektálního karcinomu**

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Klinické stádium</b>	<b>Dukesova klasifikace</b>
Tis	N0	M0	0	-
T1	N0	M0	I	A
T2	N0	M0	I	A
T3	N0	M0	II	B
T4	N0	M0	II	B
Jakékoli T	N1	M0	III	C
Jakékoli T	N2	M0	III	C
Jakékoli T	Jakékoli N	M1	IV	D

Zdroj: (13)

### 5.4 Grading

Další možností jak posoudit nádor je grading, který určuje diferenciaci nádorových buněk. Je stanoven na základě histologického vyšetření vzorku odebraného z nádoru. Čím vyšší je grading, tím více se nádor odlišuje od tkáně, ze které původně vznikl a stává se agresivnější. Rozmezí gradingového hodnocení je uvedeno v tabulce 3. (14)

**Tabulka 3 Histopatologický grading**

<b>GX</b>	Stupeň diferenciaci nelze hodnotit
<b>G1</b>	Dobře diferencovaný
<b>G2</b>	Středně diferencovaný
<b>G3</b>	Nízce diferencovaný
<b>G4</b>	Nediferencovaný

Zdroj: (14)

## **6 LÉČBA KARCINOMU REKTA**

Základem léčby karcinomu rekta je chirurgický zákrok, při kterém je tumor odstraněn. Ten může být dle potřeby doplněn radioterapií, chemoterapií, a pokud došlo k výskytu metastáz, je možné využít také biologickou léčbu. O optimální léčebné strategii rozhoduje onkologická indikační komise, která postup přizpůsobí konkrétnímu případu a jeho individuálním aspektům. Posuzovány jsou výsledky diagnostických vyšetření, staging onemocnění, ale také celkový stav pacienta. (11)

### **6.1 Postup léčby**

Léčba karcinomu rekta se odvíjí od rozsahu nádoru. Když je nádor uznán jako resekabilní a bez metastáz, je možné provést neoadjuvantní radiochemoterapii, která je vhodná zejména u velkých nádorů. Následuje chirurgický zákrok, při kterém je nádor odstraněn. Pokud byl nádor klasifikován stádiem Dukes B a C, je indikována adjuvantní chemoterapie a v případě, že nebylo provedeno předoperační ozáření, je doporučena také adjuvantní radioterapie. Je-li nádor primárně neresekabilní, lze volit mezi dvěma postupy. V případě, že jsou přítomny metastázy, je zvolen paliativní léčebný přístup. Jestliže nedošlo k výskytu vzdálených metastáz, je provedena předoperační radioterapie. Když dojde ke zmenšení nádoru a umožnění operability, je provedena kurativní resekce. Pokud je nádor i nadále neresekabilní, je opět zvolen paliativní léčebný přístup. (13)

### **6.2 Chirurgická léčba**

Primární léčebnou modalitou umožňující vyléčení pacienta je radikální chirurgická léčba. V posledních letech radikálních zákroků stále přibývá a zároveň se daří snižovat počet pacientů s trvalou stomií. Od zavedení techniky totální mezorektální excize se navíc daří snižovat výskyt lokálních recidiv nádoru. Léčebný přístup, podmíněný stádiem onemocnění, lze rozdělit na kurativní a paliativní. Čím vyšší stádium je, tím menší je pravděpodobnost operace, ale ani IV. stádium v principu zcela nevyklučuje operativní řešení. Smyslem chirurgického zákroku je kompletní resekce tumoru. V případě, že se nevyskytují metastázy, je možné provést neoadjuvantní radioterapii v kombinaci s chemoterapií za účelem zmenšení nádoru nebo snížení rizika recidivy. Ty jsou indikovány na základě vyšetření magnetickou rezonancí, neboť ta dokáže spolehlivě určit rozsah onemocnění a případný výskyt metastáz. Samotná operace je plánována tak, aby plynule navázala na předoperační léčbu. (11)

Náročnost operace spočívá v dostatečném odstranění nádorové infiltrace (resekce R0) při zachování dostatečné kvality života vyplývající z funkce rekta, tedy zadržování stolice a proces defekace. Ne vždy je možné zachovat rektum v takovém rozsahu, aby dále plnilo svou funkci, a musí být vytvořena definitivní stomie. Zachování funkčnosti rekta a možnost jeho opětovného napojení na trávicí trubici záleží na vzdálenosti tumoru od řitního otvoru a na jeho umístění na stěně rekta. Roli hraje také pohlaví, neboť ženská pánev je přirozeně širší, tudíž lépe přístupná, zatímco mužská pánev je užší a technicky hůře dostupná. V neposlední řadě je důležité zmínit tělesnou hmotnost, protože u obézních pacientů je operace velice náročná. (11)

### 6.3 Chemoterapie

Chemoterapie je nedílnou součástí léčby karcinomu rekta, neboť má příznivý vliv na celkové přežití pacienta a jeho kvalitu života. Je využívána v neoadjuvantní a adjuvantní terapii, ale také při výskytu metastáz. Často je kombinována s radioterapií, pro což se využívá souhrnné označení konkomitantní radiochemoterapie. (3) (5)

Adjuvantní přístup je indikován tehdy, jsou-li postiženy lokální lymfatické uzliny (N1, N2), nebo je vysoké riziko relapsu onemocnění, zpravidla při vysokém gradingu či prorůstání nádoru do okolních struktur. Smyslem chemoterapie je eliminování potenciálních zbytků nádoru, které není možné odhalit pomocí žádného vyšetření. Tím dojde ke zmenšení rizika recidivy nádorového onemocnění a zlepšení celkové prognózy. Standardem pro podávání chemoterapie byl řadu let tzv. Mayo režim, kdy je podáván 5-fluorouracil společně s leukovorinem po dobu pěti dnů po sobě v celkové době 4 týdnů. Moderním trendem je však podání chemoterapie v režimu podle de Gramonta. Ten spočívá v podání 5-fluorouracilu souvisle během dvou dnů s opakováním každé dva týdny. Obvykle je užíván 5-fluorouracil společně s leukovorinem, ke kterému lze přidat oxaliplatinu (režim Folfox), nebo irinotecan (režim Folfiri). Adjuvantní chemoterapie by měla být započata v co nejkratším možném čase, běžně 3–6 týdnů po operaci. Použití chemoterapie v paliativním režimu je nutno individuálně zvážit, zejména kvůli nežádoucím vedlejším efektům jejího využití. (3) (5)

## 6.4 Biologická léčba

Moderní metodou využívanou v léčbě nádorů je biologická léčba, známá též jako léčba cílená. Využívá specializované farmaka zaměřená na konkrétní buněčné struktury typické pro daný nádor, které se u buněk zdravých tkání nevyskytují vůbec nebo pouze v omezené míře. Tyto buněčné složky blokuje a poškozuje, čímž dochází k tlumení aktivity nádorového onemocnění. Tím se biologická léčba liší od chemoterapie, neboť ta je zaměřena na buněčné složky přítomné i v buňkách zdravých tkání, což má za následek značnou toxicitu léčby. Východiskem biologické léčby u kolorektálního karcinomu je zabránění angiogeneze nádoru. Nádor, stejně jako všechny zdravé tkáně, potřebuje dostatečné cévní zásobení pro svůj růst a vývoj. K zabránění novotvorbě cév nádoru je využívána protilátka Bevacizumab, která účinkuje proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF), což je protein odpovědný za tvorbu nových cév nádoru. Další využívanou látkou je Cetuximab vázající se na extracelulární část receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). To má za efekt bránění růstu nádorových buněk, snížení produkce VEGF a indukci apoptózy. Pro lepší efektivitu je biologická léčba kombinována s chemoterapií, nejčastěji na bázi 5-fluorouracilu. Léčba by měla být nasazena v co nejkratším časovém intervalu od diagnostikování metastatického šíření nádoru a v biologické léčbě by se mělo pokračovat i tehdy, dojde-li k přerušení chemoterapie z důvodu toxicity, neboť by došlo ke znehodnocení efektu léčby. (15)

## **7 RADIOTERAPIE**

Radioterapie je stále využívanější součástí komplexního procesu léčby karcinomu rekta. Hlavní využití nachází v předoperační (neoadjuvantní) a pooperační (adjuvantní) léčbě. Jako primární léčebná metoda je využívána jen velmi zřídka, a to pouze tehdy, není-li možné provést operativní řešení. Uplatňována je také v paliativním režimu, zejména pro mírnění symptomů nemoci. (11)

### **7.1 Neoadjuvantní radioterapie**

Neoadjuvantní radioterapie je v současnosti upřednostňovaný přístup v léčbě karcinomu rekta. Jejím hlavním cílem je zmenšení neboli downsizing nádoru. Tím dojde k usnadnění chirurgického výkonu nebo přímo k jeho umožnění v případě, že byl nádor primárně neresekabilní. Operace se tak stává šetrnější a mnohdy dokonce umožňuje zachování funkce rekta bez nutnosti stomie. Mezi další výhody patří nižší toxicita, omezení rizika rozsevu nádorových buněk v průběhu operace a omezení četnosti výskytu lokálních recidiv až o 50 %. Při předoperačním ozáření navíc není poškozené cévní zásobení nádorových buněk, které jsou díky přísunu kyslíku citlivější na ozáření. Pro dosažení lepšího léčebného účinku je neoadjuvantní radioterapie často kombinována s chemoterapií. Souhrnně se tato léčebná modalita nazývá konkomitantní radiochemoterapie. Nevýhodou předoperačního ozáření je pozdržení samotné operace, která je základem léčby nádorů rekta. Neoadjuvantní léčba je indikována na základě rozsahu nádoru, zpravidla diagnostikovaného pomocí vyšetření magnetickou rezonancí, při výskytu lokální lymfatické infiltrace (N1) a u nádorů ve stádiu T3 a T4. Neoadjuvantní radioterapie je aplikována ve dvou základních režimech, v krátkodobém a dlouhodobém. (11)

#### **7.1.1 Krátkodobý režim**

Krátkodobá neoadjuvantní radioterapie představuje akcelerovaný frakcionační režim. Celková dávka činí 25 Gy a je rozdělena do 5 dnů, tj. 5 x 5 Gy. V navazujícím týdnu je pak proveden samotný chirurgický výkon. Krátkodobý režim je preferován spíše v léčbě pokročilých nádorů, kdy je snahou dosažení maximálního zmenšení nádoru při současném ušetření pacienta před vyšší toxicitou spojenou s dlouhodobým režimem. Nicméně není stanovený konkrétní postup neoadjuvantní léčby a každý případ je třeba posoudit individuálně. Obecně je však využívanější dlouhodobý režim. (11)

### 7.1.2 Dlouhodobý režim

Dlouhodobá neoadjuvantní radioterapie je standardním frakcionačním režimem, který zahrnuje 25 jednotlivých denních dávek v rozmezí 1,8–2 Gy při celkové dávce 45–50 Gy. Současně s radioterapií je aplikována chemoterapie. Vzhledem k moderním poznatkům, že downsizing nádoru dosahuje maxima mezi 4. až 6. týdnem po ozáření, je v 6. týdnu prováděn restaging nádoru a kolem 8. týdne dochází k operaci nádoru. Při restagingu je zhodnocen efekt dosavadní léčby, který se může velice lišit. U nádoru nemusí dojít k žádné odpovědi na léčbu (SD, stable disease), ojediněle může nastat progresse onemocnění. Vůbec nejčastěji je však dosaženo zmenšení nádoru (PR, partial remission) a výjimečně může dojít k úplnému vymizení nádoru (CR, complete remission), kdy nelze původní nádor zobrazit pomocí žádného vyšetření. V takovéto situaci však vyvstává otázka, jak dále pokračovat v léčbě. Běžně je prováděno původně zamýšlené chirurgické odstranění postiženého úseku rekta, ale je možné využívat i alternativní postupy. Operaci je možné odložit, přičemž pacient dochází na časté a důkladné kontroly. Je prováděno vyšetření per rektum doplněné endoskopií, transrektální ultrasonografií a v případě nejasností je pacient vyšetřen magnetickou rezonancí. Operace je pak provedena pouze při prokázání recidivy onemocnění. (11)

## 7.2 Adjuvantní radioterapie

I po chirurgickém odstranění nádoru přetrvává vysoké riziko recidivy onemocnění, ať už v podobě lokálního výskytu nebo metastatického postižení vzdálených orgánů. Toto riziko přímo souvisí s rozsahem primárního nádoru a u stádia T3 a T4 se pohybuje kolem 35 %. Za účelem omezení pravděpodobnosti recidivy je využívána adjuvantní radioterapie. Ta je aplikována ve standardním frakcionačním režimu rozloženém do 5 týdnů s denní dávkou 1,8–2 Gy, tedy s celkovou dávkou v rozsahu 45–50 Gy. Pro zvýšení dávky v oblasti anastomózy lze dále využít tzv. boost, při němž je navíc aplikováno 5–9 Gy. Také adjuvantní radioterapie může být doplněna chemoterapií, při které je nejběžněji využíván 5-fluorouracil. Výhodou pooperačního ozáření je přesné určení rozsahu nádoru doplněné histologickým vyšetřením. Tyto informace posléze slouží k přesnějšímu plánování samotného ozáření. Naopak nevýhodou oproti předoperačnímu ozáření je vyšší akutní i pozdní toxicita a zhoršení cévního zásobení v ozařované oblasti. (11)



### **7.3 Intraoperační radioterapie**

Speciálním případem využití záření v léčbě nádorů rekta je intraoperační radioterapie (IORT). V České republice se jedná o málo využívanou metodu, která je indikována v případě vysokého rizika výskytu lokálních recidiv onemocnění. IORT obvykle předchází předoperační ozáření do celkové dávky 45 Gy, na které s odstupem 6–8 týdnů naváže radikální výkon. Při něm je jednorázově aplikována dávka 10–15 Gy mobilním ozařovacím přístrojem nebo je pacient transportován na ozařovnu v průběhu samotného výkonu. Dochází tak k navýšení celkové dávky záření při současném šetření zdravých tkání, neboť rizikové struktury mohou být z ozařované oblasti odtaženy. Pokud pacient nebyl ozářen předoperačně, naváže na IORT adjuvantní radioterapie. (3) (16)

### **7.4 Kurativní radioterapie**

Využití radioterapie s kurativním záměrem není standardní metodou léčby karcinomu rekta. Je využívána pouze v případě, kdy je kontraindikováno chirurgické řešení, nebo když pacient operaci odmítne. Ozařování probíhá v klasickém režimu 5 frakcí týdně s jednotlivou dávkou 2 Gy. Celková dávka by měla dosáhnout 46 Gy s dosycením oblasti samotného nádoru do 66 Gy. K dozáření dávky lze kromě jiného využít techniku brachyradioterapie. Výsledky léčby zářením však zdaleka nedosahují takové úspěšnosti jako primární operativní léčba, kterou radioterapie běžně doplňuje společně s chemoterapií. (3) (17)

### **7.5 Paliativní radioterapie**

Své uplatnění nachází radioterapie i v paliativní léčbě. Nejčastěji je indikována u inoperabilních nádorů, lokálních recidiv a při výskytu vzdálených metastáz. Cílem léčby je zmírnění či potlačení příznaků onemocnění, a tím zachování dostatečné kvality života pacienta. Nejčastěji se jedná o bolest a krvácení z nádoru. Mimo jiné může radioterapie prodloužit celkovou dobu přežití. Paliativní léčbu je třeba plánovat s ohledem na celkový stav pacienta a s posouzením rizik samotného ozařování. Pro zkrácení celkové doby léčby jsou využívány akcelerované frakcionační režimy, například aplikace 10 frakcí s jednotlivou dávkou 3 Gy. (3) (17)

## **8 PLÁNOVÁNÍ RADIOTERAPIE**

### **8.1 Ozařovací poloha**

Základem plánování radioterapie je provedení zobrazovacího vyšetření v takové poloze, ve které bude ozařování pacienta probíhat. Ozařovací poloha je pacientovi určena na rentgenovém nebo CT simulátoru. Požadavkem je dostatečný komfort, stabilita a možnost opakované reprodukce dané polohy. Ke splnění těchto parametrů, nezbytných v moderní léčbě záření, slouží fixační pomůcky. Při ozařování nádorů rekta lze volit mezi polohou na břicho s využitím speciální podložky s otvorem na břicho, nebo polohou na zádech, při níž je využívána fixace dolních končetin. Ta zahrnuje klín vkládaný pod kolena a tvarovanou fixaci kotníků a chodidel. Pro lepší pohodlí pacienta je obvykle doplněna podložkou hlavy. Je-li nutná individuální fixace, lze využít vakuové podložky, které je možné vytvarovat dle konkrétního pacienta. Ozařovací polohy jsou standardizované pro každou ozařovanou lokalitu a poté, co je poloha zvolena, je využívána po celý průběh radioterapie. Dalším krokem je přibližné určení lokalizace cílového objemu a nastavení pacienta do zaměřovacích rovin. Jejich orientace je obvykle nastavena podle kostěných struktur a po zaměření jsou naneseny jako kontrolní značky na kůži pacienta. Tím jsou získány výchozí souřadnice pro další postup plánování. (18) (19)

### **8.2 Plánovací vyšetření**

Po určení ozařovací polohy a stanovení souřadnic je provedeno plánovací CT vyšetření. To následuje v případě, že určení výchozích bodů probíhá na rentgenovém simulátoru, ovšem pokud byl využit CT simulátor, lze provést plánovací vyšetření bezprostředně po simulaci, čímž dochází k urychlení celého procesu při současném omezení rizika chybné reprodukce polohy pacienta. Při plánovacím vyšetření je pacient nastaven do ozařovací polohy a do pozice vycházející ze zakreslených značek. Přesnost nastavení je zajištěna laserovým zaměřovacím systémem. Tím je dosažena výchozí (nulová) poloha, podle které se následně orientují veškeré posuny a úpravy v nastavení pacienta. Aby došlo k zaznamenání této polohy při CT vyšetření, jsou v místech, kde došlo k průsečíku zakreslených rovin na kůži pacienta, umístěny kovové kontrastní markery. Následuje samotné vyšetření, přičemž šířka řezů se dle potřeby pohybuje v rozmezí 1–5 mm. Výsledky CT vyšetření lze pro upřesnění doplnit dalšími vyšetřeními, jako jsou například MR, PET či SPECT. (18) (19)

### 8.3 Konturace struktur

Výsledné tomografické řezy slouží jako podklad pro konturaci všech potřebných struktur. Jako první je nutné zakreslení obrysu těla pro účely orientace plánovacího systému. Poté je stanoven cílový objem, který lze rozdělit na tři části. První představuje samotný nádor (GTV, gross tumour volume) viditelný pomocí zobrazovacích metod. Následuje lem potenciálního mikroskopického šíření nádoru (CTV, clinical target volume), jenž zahrnuje také lokální lymfatické uzliny. Poslední částí je bezpečnostní lem (PTV, planning target volume), obvykle široký 0,8–1 cm. Ten lze dále rozdělit na dva okruhy: vnitřní okraj (IM, internal margin) kompenzující fyziologické pohyby orgánů a vnější okraj (SM, set-up margin) zohledňující nepřesnosti nastavení pacienta v průběhu ozařovací série. Dávka v objemu PTV se může mírně lišit, přičemž doporučené kolísání se pohybuje od 95 % do 107 % celkové dávky. Přehledná ilustrace cílových objemů je uvedena v příloze 2. (19) (20)

Dále je třeba zakreslit tzv. kritické struktury (OAR, organs at risk). Jedná se o orgány, jejichž poškození v souvislosti s léčbou zářením by negativně ovlivnilo kvalitu života pacienta. Při ozařování nádorů v oblasti pánve se nejčastěji jedná o rektum, močový měchýř, popřípadě hlavice femurů. Za účelem ochrany těchto struktur jsou stanoveny toleranční limity pro jejich ozáření, doporučující maximální přípustnou dávku v určitém objemu konkrétního orgánu. Pro samotné rektum je limit 75 Gy v méně než 15 % a 70 Gy v méně než 25 % objemu. Limit pro močový měchýř činí 45 Gy v méně než 60 % a 65 Gy v méně než 50 % jeho objemu. (3) (19) (20)

### 8.4 Parametry ozařování

Po zanesení všech potřebných struktur do tomografických řezů je nutné zadat do plánovacího systému všechny parametry samotného ozařování. Mezi ně patří druh záření, energie záření, údaje o celkové dávce a frakcionaci, množství a velikost ozařovacích polí i počet monitorovacích jednotek pro každé pole. Plánovací systém následně dle parametrů vygeneruje ozařovací plán. Ten lze dále optimalizovat skrze dávkově-objemové histogramy (DVH, dose-volume histogram), které přehledně znázorňují hodnotu dávky v jednotlivých zakreslených strukturách. Ideálního plánu je dosaženo tehdy, když dávka v cílovém objemu dosáhne požadované hodnoty, přičemž kritické struktury jsou vystaveny minimálnímu množství záření. (18) (19) (20)

Systemem je dále vytvořen digitálně rekonstruovaný rentgenogram (DRR, digitally reconstructed radiograph). Jedná se o formu klasického rentgenového snímku, numericky vypočteného a zrekonstruovaného na základě dat z CT vyšetření. Ten slouží jako vzor pro následné simulování ozařování na rentgenovém simulátoru a jako referenční snímek při verifikaci polohy na lineárním urychlovači. Standardně je DRR vyhotoven v předozadní a boční projekci. (18) (19) (20)

## **8.5 Simulace ozáření**

Posledním krokem v plánování radioterapie je simulace ozáření. Pacient opět navštíví rentgenový nebo CT simulátor, kde je nastaven do stejné ozařovací polohy a do pozice jako při provedení plánovacího vyšetření. Ta je posléze upravena dle nových souřadnic vypočtených plánovacím systémem. Na rentgenovém simulátoru jsou zhotoveny snímky ve stejné orientaci jako DRR, se kterými jsou porovnávány. Při CT simulaci jsou zhotoveny řezy, které se srovnávají s řezy z plánovacího systému. Proběhne-li simulace v pořádku, je pacient připraven k ozařování. Na jeho kůži jsou zakresleny značky, jejichž středem je isocentrum a podle nichž bude nastavován v průběhu radioterapie. (18) (19)

## **8.6 Verifikace nastavení pacienta**

Moderní radioterapie pracuje s vysokými dávkami záření, které kromě nádoru mohou poškodit i jiné, zdravé tkáně. K zajištění přesnosti léčby proto slouží verifikace nastavení pacienta, respektive jeho ozařovací polohy, pomocí verifikačních zařízení integrovaných v lineárním urychlovači. Tento postup se nazývá radioterapie řízená obrazem (IGRT, image-guided radiation therapy). Poté, co je pacient uložen v poloze na ozařovacím stole, je provedeno zobrazovací vyšetření, podle něhož je pozice okamžitě vyhodnocena radiologickým asistentem v řídicí místnosti. Samotná verifikace může mít dvě podoby. První je verifikace pomocí portálového snímku (EPID, electronic portal imaging device), kdy po nastavení pacienta jsou přímo na lineárním urychlovači zhotoveny 2 ortogonální projekce, které jsou porovnávány se snímky ze simulátoru nebo s DRR. Druhou možností je verifikace pomocí CB-CT. Při té je zhotoven sken ozařované oblasti, jenž je porovnáván se snímky z plánovacího systému. Nastavení pacienta může být následně upraveno dle zjištěných odchylek ještě předtím, než proběhne samotné ozáření. Způsob a frekvenci verifikace určuje ošetřující lékař a tolerované odchylky v nastavení pacienta záleží na konkrétním pracovišti, nicméně řádově se jedná o milimetry. (19) (21)

## 9 MODALITY RADIOTERAPIE

### 9.1 Teleradioterapie

Nejběžněji využívanou modalitou při ozařování nádorů rekta je teleradioterapie, tj. zevní ozáření. Jako standardní přístroj a zdroj záření slouží lineární urychlovač (LU). Ten generuje vysokoenergetické fotonové záření v rozsahu 6–18 MV a také elektronové záření s energetickým rozsahem 6–20 MV. Modelování svazku záření zajišťuje vícelistový kolimátor (MLC, multileaf collimator), který je zabudován v hlavici neboli gantry LU. Ta se v průběhu ozáření pohybuje kolem pacienta nastaveného do ozařovací polohy na polohovatelném stole, jenž je součástí příslušenství LU. Gantry při změně pozice vykonává pomyslný pohyb po kružnici, neboť svazek záření, respektive jeho středová osa, směřuje stále do jednoho bodu nazývaného isocentrum. Většinou se jedná o střed cílového objemu ve vzdálenosti 100 cm od zdroje záření. (3) (21) (22)

#### 9.1.1 Trojrozměrná konformní radioterapie

Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) představuje v současnosti standardní techniku pro využití léčby zářením. Jak už název napovídá, dochází k přizpůsobení cílového objemu trojrozměrnému tvaru tumoru, což je umožněno plánováním v CT řezech. Díky tomu lze navýšit dávku v cílovém objemu při současném šetření okolních struktur, čímž dochází k snížení radiační zátěže pacienta. (21) (22)

#### 9.1.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) navazuje na 3D-CRT, když využívá 3D plánování cílového objemu, ale navíc využívá modulaci intenzity svazku záření pro každé ozařovací pole. Tím je dosaženo lepšího rozložení dávky s prudkým spádem do okolí. IMRT dále umožňuje využít tzv. simultánní integrovaný boost (SIB), jehož prostřednictvím lze v menším podobjemu navýšit celkovou dávku záření. Toho je využíváno pro oblast s nejvyšším rizikem recidivy onemocnění, např. v oblasti anastomózy. K ideálnímu nastavení intenzity jednotlivých polí slouží tzv. inverzní plánování. Při něm jsou primárně určeny dávky v cílovém objemu a rizikových strukturách. Dle priorit daných struktur jsou následně určeny intenzity záření pro jednotlivé svazky záření. (21) (22)

## 9.2 Brachyradioterapie

Alternativou teleradioterapie je brachyradioterapie, při které je zdroj záření v těsném kontaktu s nádorem. V léčbě nádorů rekta není v České republice příliš využívána, ale v západní Evropě je uplatňována mnohem výrazněji. Rozsah jejího využití je omezen na nádory menšího rozsahu, u nichž nedošlo k postižení lokálních lymfatických uzlin a jsou dobře až středně diferencované. S kurativním záměrem je nejčastěji aplikována intersticiálně, kdy je zářič zaveden přímo do nádorového ložiska. Intraluminální aplikace je užívána spíše s paliativním záměrem. V tomto případě je zdroj záření přiveden do blízkosti nádoru. Brachyradioterapii lze provést samostatně, ale častěji je léčba sdružena se zevním ozářením. Při teleradioterapii je v klasickém režimu aplikováno 1,8 Gy v 25 frakcích a v 6. týdnu naváže brachyradioterapie, neboť v tomto období dochází k regresi nádoru. Při ní je nízkým dávkovým příkonem aplikována dávka 30 Gy ve 2 frakcích. (3)

## **10 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY RADIOTERAPIE**

Stejně jako každá léčebná metoda i radioterapie je spojena s možným výskytem nežádoucích jevů. Ty jsou vedlejším efektem léčby, při které dochází k ozáření nádoru, ale současně také k zasažení zdravých tkání. Nežádoucí účinky poté vyplývají z funkce postižených struktur, v tomto případě zejména trávicího a močopohlavního systému. (3)

### **10.1 Časné nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky, které se projevují během léčby a tři měsíce po jejím ukončení, jsou označovány jako časné neboli akutní. Relativně běžně se vyskytuje proktitida a enteritida. Ty se mohou projevovat tenesmy, průjmy či nadýmáním. U močového měchýře může dojít k rozvoji urocystitidy spojené s častým a bolestivým nucením na močení. Vzhledem k těmto běžným obtížím je třeba pacienta poučit o dostatečném dodržování pitného režimu a úpravě jídelníčku. Dalším častým projevem léčby zářením je poškození kůže v podobě erytému, zvýšené pigmentace a suché či vlhké deskvamace. (3) (17)

### **10.2 Pozdní nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky se mohou vyskytnout i v delším časovém rozmezí. Jako pozdní označujeme ty změny, ke kterým došlo s odstupem 3 měsíců od ukončení léčby. Často se jedná o chronickou formu proktitidy či enteritidy, někdy doprovázené průjmy. Dále může být pacient postižen fibrózou močového měchýře, bolestmi vycházejícími z ozařované oblasti nebo lymfedémy dolních končetin. U mužů je riziko azoospermie, u žen v reprodukčním věku může dojít k předčasné menopauze. V ojedinělých případech se mohou vyskytnout rektovaginální píštěle, střevní stenóza či poškození funkce svěračů. (3) (17)

### **10.3 Hodnocení nežádoucích účinků**

Předcházení a mírnění nežádoucích účinků nemá význam pouze z hlediska kvality života pacienta, nýbrž také z pohledu samotné léčby. Dojde-li k rozvoji závažné toxicity, je nutné léčbu dočasně přerušit, výjimečně ukončit. Z tohoto důvodu je třeba důsledné sledování a průběžné vyhodnocování tolerance léčby. K posouzení toxicity léčby proto slouží RTOG hodnotící systém, jehož hodnoty pro nejčastěji postižený gastrointestinální a genitourinární ústrojí jsou uvedeny v tabulkách 4 až 7. (17) (23)

**Tabulka 4 EORTC/RTOG hodnotící systém pro akutní gastrointestinální toxicitu**

Stupeň	Symptomy
<b>0</b>	Beze změn
<b>1</b>	Zvýšená frekvence či změna kvality střevní činnosti nevyžadující medikamentózní léčbu, rektální dyskomfort nevyžadující medikamentózní léčbu
<b>2</b>	Průjem vyžadující parasymptikolytika, odchod hlenu nevyžadující vložky, bolest v rektu nebo v břiše vyžadující analgetika
<b>3</b>	Průjem vyžadující parenterální výživu, výrazný odchod hlenu nebo krve vyžadující vložky, subileus nevyžadující chirurgický výkon
<b>4</b>	Akutní nebo subakutní obstrukce, fistula nebo perforace, gastrointestinální krvácení vyžadující transfuzi, bolesti břicha nebo tenesmy vyžadující dekompresi rektální rourkou či stomii

Zdroj: (23)

**Tabulka 5 RTOG/FC-LENT hodnotící systém pro pozdní gastrointestinální toxicitu**

Stupeň	Symptomy
<b>0</b>	Beze změn
<b>1</b>	Průjem, zvýšená frekvence stolice, tenesmy nevyžadující medikaci, rektální krvácení méně než 1x týdně
<b>2</b>	Průjem vyžadující medikaci, rektální krvácení minimálně 2x týdně, rektální krvácení vyžadující 1–2 koagulace, intermitentní užití inkontinentních vložek, bolesti vyžadující analgetika
<b>3</b>	Průjem vyžadující medikaci více než 2x denně, rektální krvácení vyžadující transfuzi nebo více než dvě koagulace, trvalé používání inkontinentních vložek, pravidelné užívání opiátů pro bolest
<b>4</b>	Dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekróza, perforace, obstrukce)
<b>5</b>	Smrt přímo související s pozdními následky radioterapie

Zdroj: (23)



**Tabulka 6 EORTC/RTOG hodnotící systém pro akutní genitourinární toxicitu**

Stupeň	Symptomy
<b>0</b>	Beze změn
<b>1</b>	Frekvence močení nebo nykturie 2x vyšší než před léčbou, dysurie nebo nucení na močení nevyžadující medikamentózní léčbu
<b>2</b>	Frekvence močení nebo nykturie méně často než každou hodinu, dysurie, nucení na močení nebo křeče močového měchýře vyžadující medikamentózní léčbu
<b>3</b>	Frekvence močení a nykturie každou hodinu nebo častěji, dysurie, bolesti v pánvi nebo křeče močového měchýře vyžadující pravidelné a časté podávání narkotik, hematurie s/bez sražené krve
<b>4</b>	Hematurie vyžadující transfuzi, akutní obstrukce močového měchýře nezpůsobená odchodem sražené krve, ulcerace či nekróza

Zdroj: (23)

**Tabulka 7 RTOG/FC-LENT hodnotící systém pro pozdní genitourinární toxicitu**

Stupeň	Symptom
<b>0</b>	Beze změn
<b>1</b>	Nykturie 2x častěji než před zahájením radioterapie, dysurie nevyžadující medikaci, hematurie méně než 1x týdně
<b>2</b>	Nykturie více než 2x častěji než před zahájením radioterapie, hematurie alespoň 2x týdně nebo vyžadující 1–2 koagulace, užití inkontinentních vložek, bolesti vyžadující analgetika
<b>3</b>	Nykturie více než 1x za hodinu, hematurie vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, striktura uretry vyžadující dilataci, trvalé používání inkontinentních vložek, užití opiátů proti bolesti
<b>4</b>	Závažná hemorhagická cystitida, nekróza či ulcerace močového měchýře, striktura močového měchýře vyžadující diverzi či cystektomii
<b>5</b>	Smrt přímo související s pozdními následky radioterapie

Zdroj: (23)

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 11 FORMULACE PROBLÉMU

Radioterapie je nedílnou součástí moderní léčby karcinomu rekta nacházející uplatnění ve všech léčebných přístupech. Její role spočívá především ve vhodném doplnění s léčbou chirurgickou a chemoterapeutickou, ale v určitých indikacích ji lze použít i samostatně. Díky jejímu využití se daří usnadnit operační zákroky, snižovat frekvenci lokálních recidiv onemocnění a přispívat k zachování dostatečné kvality života pacienta. Vzhledem k velmi častému výskytu tohoto onemocnění je jeho léčba velmi aktuálním tématem nejen pro odbornou, ale také pro širokou veřejnost.

## 12 CÍLE VÝZKUMU

### Hlavní cíl:

Hlavním cílem praktické části je popis přínosu použití radioterapie v léčbě karcinomu rekta.

### Dílčí cíle:

Cíl 1: Popsat nejčastější nežádoucí účinky radioterapie v souvislosti s léčbou karcinomu rekta.

Cíl 2: Poukázat na dávku záření, kterou při radioterapii karcinomu rekta obdrží močový měchýř.

## 13 METODIKA VÝZKUMU

Ke zpracování dané problematiky byl použit kvalitativní výzkum, pro který je charakteristické podrobné zkoumání jednotlivých případů. Formou kazuistik jsou zde popsány způsoby využití radioterapie v léčbě karcinomu rekta. Součástí každé kazuistiky je stručný vývoj onemocnění, popis léčby včetně její toxicity a nakonec zhodnocení léčebného efektu.

## **14 VÝZKUMNÉ OTÁZKY**

Výzkumná otázka 1: Jaký je konkrétní přínos radioterapie v neoadjuvantním, adjuvantním, radikálním a paliativním přístupu v léčbě karcinomu rekta?

Výzkumná otázka 2: Jaké jsou nejčastější nežádoucí účinky radioterapie při léčbě karcinomu rekta?

Výzkumná otázka 3: Jakou dávku záření běžně obdrží močový měchýř při radioterapii karcinomu rekta?

## **15 SBĚR DAT**

Sběr dat probíhal v období zimní souvislé praxe od 2. 11. do 13. 11. 2015 na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice Plzeň.

## **16 VÝZKUMNÝ SOUBOR**

Výzkumný soubor zahrnuje 7 jedinců ve věku od 45 do 84 let bez rozdílu pohlaví, pro které je společná diagnóza karcinomu rekta, případně rektosigmatu. Jedná se o pacienty indikované k radioterapeutické léčbě mezi lety 2012 až 2015. Konkrétní případy byly vybrány tak, aby zahrnovaly široké spektrum všech léčebných přístupů v léčbě karcinomu rekta a stádium onemocnění nebylo předem určeno.

## 17 VLASTNÍ VÝZKUM

### 17.1 Kazuistika 1

**Muž, 53 let**

**Anamnéza:** Pacient je nekuřák a pravidelně neužívá žádné léky. V roce 2010 prodělal operaci levostranné tříselné kýly. Otec zemřel v 70 letech na rakovinu tlustého střeva.

**Katamnéza:** Od března 2013 měl pacient potíže s vyprazdňováním (stolice po 4 dnech) a do června zhubl 40 kg. V červenci byla provedena kolonoskopie s nálezem tumoru rekta ve vzdálenosti 5–6 cm od anu. Bioptické vyšetření určilo středně diferencovaný adenokarcinom, tubulárně a kribriformně uspořádaný. Pomocí endosonografie byl zjištěn konec tumoru při orálním konci svěračů bez známek zásadní infiltrace struktur v okolí. Nicméně při následném CT vyšetření byla zjištěna infiltrace okolního tuku, presakrálních lymfatických uzlin a potenciální zasažení prostaty.

**Diagnóza a indikace:** C20 – středně diferencovaný, tubulárně a kribriformně uspořádaný adenokarcinom rekta s postižením presakrálních uzlin se suspektním prorůstáním do prostaty, klasifikovaný T4 N1 M0. Pacient indikován k neoadjuvantní radiochemoterapii pánve, po které bude následovat přešetření MR a chirurgický výkon – resekce rekta, eventuálně amputace.

**Léčba:** V období od 5. 9. do 11. 10. 2013 proběhlo ozáření oblasti pánevní lymfatiky až po úroveň bifurkace arteria iliaca communis, mesorecta, svěračů a fossa ischioirectalis celkem v 27 frakcích s jednotlivou dávkou 1,7 Gy do celkové referenční dávky 45,9 Gy ze 7 polí. Dále oblast mesorecta, svěračů a tumoru 27 frakcemi s navýšenou dávkou 2 Gy do celkové referenční dávky 54 Gy rovněž ze 7 polí. K tvorbě plánu a vlastnímu ozáření byla využita technika IMRT-SIB a k verifikaci polohy technika IGRT. Pacient byl fixován v supinační poloze. Všechna pole byla ozařována brzdým svazkem záření o energii 18 MV, k jehož kolimaci byl využit MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy. Jako podklad pro 3D plánování ozáření bylo využito kontrastní CT vyšetření. Po celou dobu léčby byla radioterapie potencionována podáním cytostatika Xeloda v adekvátním množství.

S odstupem 4 týdnů bylo provedeno vyšetření MR, při kterém nebyly nalezeny známky viabilního tumoru a s odstupem 9 týdnů byl 11. 12. 2013 proveden samotný chirurgický výkon – abdominoperineální amputace rekta s vyvedením stomie. Bioptické vyšetření resekátu potvrdilo nepřítomnost nádorových buněk (ypT0 pN0 M0).

**Toxicita léčby:** Pacient toleroval předoperační radiochemoterapii se středně vyjádřenou systémovou radiační reakcí v podobě únavy a malátnosti. Lokální toxicita se projevila ve formě radiační cystitis, kolitis a erytematozní dermatitidy bez deskvamace v okolí anu. Při ukončení léčby pacient trpěl mírnými dysurickými obtížemi a zvýšenou frekvencí stolice bez příměsi krve.

Močový měchýř byl zasažen průměrnou dávkou 42 Gy, maximálně pak 55 Gy. Stanovený toleranční limit  $V_{45}$  pro ozáření močového měchýře, který by neměl překročit 60 %, se podařilo úspěšně dodržet.

**Tabulka 8 Dávka v objemu močového měchýře 1**

$D_{min}$	$D_{mean}$	$D_{max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
30,1 Gy	42 Gy	55 Gy	51 %	0 %

**Závěr:** Neoadjuvantní radiochemoterapií bylo dosaženo kompletní remise onemocnění, což bylo potvrzeno navazujícím chirurgickým zákrokem, respektive bioptickým vyšetřením resekátu. Pacient léčbu toleroval dobře a akutní obtíže genitourinárního a gastrointestinálního systému lze hodnotit dle stupnice RTOG jako stupeň 1. U pacienta byla indikována důsledná dispenzarizace. Do 4 měsíců od operace dysurické potíže vymizely a pacient přibral 17 kg. Rok po operaci byly při CT vyšetření zjištěny známky recidivujícího onemocnění, které se však při dalších vyšetřeních nepotvrdily. Prozatím poslední kontrolní vyšetření, provedené 29. 9. 2015 pomocí PET/MR, potvrdilo trvalý stav kompletní remise onemocnění. Pacient je i nadále důsledně sledován a dochází na pravidelné kontroly.

## 17.2 Kazuistika 2

### Žena, 68 let

**Anamnéza:** Pacientka je 12 let léčena pro hypertenzi. Pravidelně užívá Tenormin. Do 45 let kouřila cca 5 cigaret týdně. V roce 1971 se podrobila plastické operaci prsů. Rodinná anamnéza je onkologicky bezvýznamná.

**Katamnéza:** Od roku 2011 měla pacientka nespécifické bolesti břicha. Od dubna 2012 pozorovala krev ve stolici. V červenci téhož roku bylo provedeno kolonoskopické vyšetření s nálezem stenozujícího karcinomu ve vzdálenosti 18 cm od anu. Dále bylo provedeno ultrasonografické vyšetření břicha bez zjištěných známek generalizace onemocnění. Indikován byl chirurgický výkon – resekce rektosigmatu, který byl proveden 6. 8. 2012.

**Diagnóza a indikace:** C19 – stav po resekcii rektosigmatu pro stenozující středně diferencovaný tubulární adenokarcinom prorůstající do subserózní tukové tkáně bez známek metastatického postižení 7 nalezených lymfatických uzlin. Klasifikováno jako pT3 pN0 M0. Pacientka indikována k adjuvantní radioterapii.

**Léčba:** Ve dnech od 24. 9. do 29. 10. 2012 byla pacientce ozářena oblast pánve 25 frakcemi s jednotlivou dávkou 1,8 Gy do celkové referenční dávky 45 Gy ze 4 konvergentních polí. Následovala redukce ozařovaného objemu na oblast anastomózy a přilehlého mesorecta. Tento objem byl ozařován od 30. 10. do 3. 11. 2012 v 5 frakcích s jednotlivou dávkou 1,8 Gy do celkových 9 Gy z 5 konvergentních polí. Celková dávka v tomto zmenšeném objemu tak činila 54 Gy. Všechna pole byla ozařována brzdým svazkem o energii 18 MV, který byl kolimován pomocí MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy. Pro účely ozařování byla pacientka fixována v supinační poloze, verifikované pomocí IGRT. Léčba byla plánována ve 3D dle plánovacího kontrastního CT vyšetření pánve.

**Toxicita léčby:** Pacientka tolerovala léčbu zářením bez celkových nežádoucích účinků. Lokálně se projevila pouze gastrointestinální toxicita v podobě intermitentních bolestí břicha a průjemovitých stolic, které se podařilo kompenzovat podáním přípravku Imodium. Stran genitourinární a kožní toxicity zůstala pacientka bez jakýchkoli projevů. Při ukončení léčby měla zvýšenou frekvenci stolice a mírnou bolest v oblasti podbřišku.

Hodnota průměrně obdržené dávky močovým měchýřem činila 45,2 Gy. Zásadní toleranční limit  $V_{45}$  se s 57 % velmi přiblížil hraniční hodnotě 60 %, přesto se však neprojevyly žádné akutní problémy. S přiblížením se limitu však roste riziko pozdních nežádoucích účinků, které se u pacientky prozatím neprojevyly.

**Tabulka 9 Dávka v objemu močového měchýře 2**

$D_{min}$	$D_{mean}$	$D_{max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
32 Gy	45,2 Gy	55,5 Gy	57 %	0 %

**Závěr:** Pacientka podstoupila adjuvantní radioterapii pánve po předchozí resekci rektosigmatu pro stenožující adenokarcinom s celkovou dávkou 45 Gy a s dávkovou eskalací v oblasti anastomózy do celkové referenční dávky 54 Gy. Tím bylo dosaženo kompletní remise onemocnění. Léčbu zářením tolerovala velice dobře, přičemž gastrointestinální obtíže lze hodnotit dle stupnice RTOG stupněm 1 a genitourinární dle stupnice RTOG stupněm 0. U pacientky byla následně indikována důsledná dispenzarizace, endoskopické kontroly a pravidelné roční vyšetření pomocí CT. Při první kontrole po ukončení léčby nebyly zjištěny žádné známky maligního onemocnění. Doposud poslední CT vyšetření, provedené v srpnu roku 2015, potvrdilo stabilní stav kompletní remise onemocnění bez průkazu recidivy či generalizace maligního procesu.

## 17.3 Kazuistika 3

### Muž, 84 let

**Anamnéza:** Pacient je exkuřák, kouřil 10 cigaret denně po dobu 20 let. Syn zemřel v 53 letech na rakovinu hrtanu. 15 let je léčen pro arteriální hypertenzi. V důsledku karcinomu prostaty prodělal opakované transuretrální resekce prostaty a v roce 2007 bilaterální orchiektomii. V roce 2012 byla pacientovi implantována totální endoprotéza kyčelního kloubu. Pravidelně užívá Vasocardin, Moduretic, Milurit a Bicalutamid.

**Katamnéza:** V lednu 2014 měl pozitivní TOKS, načež podstoupil pankoloskopii s nálezem polypu rekta ve vzdálenosti 6 cm od anu. Polyp byl odstraněn polypektomickou kličkou. Dle bioptického vyšetření byl infiltrován špatně diferencovaným adenoskvamózním karcinomem dosahujícím do resekční linie, se známkami lymfangioinvasze. Pomocí endoskopické ultrasonografie byl zjištěn ve vzdálenosti 6–7 cm od anorektální junkce tumor přední stěny rekta s expanzí do subserózního prostoru bez patrných patologických lymfatických uzlin. Rozsah tumoru byl následně upřesněn vyšetřením MR, podle kterého bylo zjištěno, že tumor postihuje maximálně subserózu. Bez známek prokázané generalizace dle rentgenového vyšetření plic, ultrasonografie jater a CT břicha.

**Diagnóza a indikace:** C20 – špatně diferencovaný adenoskvamózní karcinom rekta s lymfangioinvasí, klasifikovaný T3 N0 M0. Pacient indikován k neoadjuvantní radioterapii, s ohledem na věk bez konkomitance s chemoterapií.

**Léčba:** V rozmezí 5 týdnů od 28. 4. – 30. 5. 2014 byla pacientovi ozářena oblast pánve ve dvou dávkových hladinách. Pánevní lymfatika po úroveň bifurkace arteria iliaca communis, mesorectum a fossa ischiorectalis byly ozářeny v 25 frakcích s jednotlivou dávkou 1,8 Gy do celkové referenční dávky 45 Gy. Pro mesorectum a presakrální oblast byla dávka na frakci 2 Gy s celkovou referenční dávkou 50 Gy. Všech 8 polí bylo ozařováno brzdným svazkem o energii 10 MV s využitím techniky IMRT-SIB. Svazek byl kolimován prostřednictvím MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy. K verifikaci supinační ozařovací polohy byla využita technika IGRT. Léčba byla plánována ve 3D dle kontrastního CT vyšetření.



**Toxicita léčby:** Pacient toleroval léčbu zářením bez systémové radiační reakce. Projevila se pouze lokální toxicita a to ve formě radiační cystitidy – mírné dysurické potíže bez nutnosti medikamentózní léčby. Moč bez průkazu uroinfekce. Dalším projevem toxicity léčby byla radiační proktitida provázená zvýšenou frekvencí průjmovitých stolic, která byla léčena antidiarotiky. Při ukončení léčby pozoroval pacient jemné dysurické obtíže a zvýšenou frekvenci stolice.

V rámci ozařování nádorů v oblasti rekta obdržel močový měchýř běžnou průměrnou dávku 39,7 Gy. Toleranční limit  $V_{45}$  byl bez problémů dodržen, když dávku 45 Gy obdrželo 47 % jeho objemu.

**Tabulka 10 Dávka v objemu močového měchýře 3**

$D_{\min}$	$D_{\text{mean}}$	$D_{\max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
<b>28,8 Gy</b>	<b>39,7 Gy</b>	<b>51,9 Gy</b>	<b>47 %</b>	<b>0 %</b>

**Závěr:** Radioterapie byla původně zamýšlena jako neoadjuvantní, ale vzhledem k vyšetření MR, které s odstupem 1 měsíce po ukončení léčby prokázalo kompletní regresi nádorových změn, bylo pro vysoké operační riziko od operačního řešení ustoupeno a pacient dále podstupoval pečlivou dispenzarizaci. Samotné ozařování toleroval pacient dobře, přičemž gastrointestinální a genitourinární obtíže spojené s léčbou lze shodně hodnotit dle RTOG stupnice 1.

Zhruba s ročním odstupem bylo 20. 4. 2015 provedeno vyšetření PET/CT s využitím 18-fluordeoxyglukózy, které prokázalo 2 drobné, nejspíše metastaticky postižené, lymfatické uzliny v pravé pararektální oblasti. Vzhledem k vědomí vysokého operačního rizika byl i nadále zvolen konzervativní postup. Další vyšetření pacienta pomocí MR proběhlo 4. 8. 2015. Bylo potvrzeno zvětšení a zmnožení perirektálních uzlin s podezřením na recidivu základního procesu. V říjnu 2015 prodělal pacient frakturu 11. hrudního obratle na podkladě metastatického šíření karcinomu rekta. Páteř byla chirurgicky stabilizována a nádor částečně odstraněn. Od této doby je pacient hospitalizován v léčebně dlouhodobě nemocných a další kontrolní vyšetření jsou naplánovaná v průběhu roku 2016.

## 17.4 Kazuistika 4

**Žena, 72 let**

**Anamnéza:** Pacientka je kuřačka s chronickou bronchitidou. Dále trpí chronickou žilní insuficiencí projevující se 2 drobnými bércovými vředy. Matka zemřela v 59 letech na rakovinu prsu.

**Katamnéza:** Od října 2014 měla pacientka průjmy, někdy doprovázené krvavým výtokem a zhubla 10 kg. V listopadu 2014 bylo provedeno kolonoskopické vyšetření s nálezem semicirkulárního tumoru ve vzdálenosti zhruba 7 cm od anu. Histologickým vyšetřením odebraného vzorku byl určen středně diferencovaný adenokarcinom. Rentgenové a ultrasonografické vyšetření odhalilo potenciální generalizaci onemocnění v plicích a játrech. Toto podezření následně potvrdilo CT vyšetření břicha a hrudníku.

**Diagnóza a indikace:** C20 – středně diferencovaný adenokarcinom rekta generalizovaný do jater a plic, klasifikovaný T3 N0 M1. U pacientky byla indikována paliativní chemoterapie a vzhledem k přervávajícímu výtoku z rekta a bolestem při defekaci i odlehčovací výkon v podobě stomie. Tento zákrok pacientka odmítla, a proto bylo přistoupeno k alternativnímu řešení v podobě paliativní radioterapie tumoru rekta.

**Léčba:** Radioterapie proběhla v období od 5. 1. do 28. 1. 2015. Ozařovaný objem zahrnoval pouze oblast tumoru. Ozáření karcinomu rekta bylo rozděleno do 17 frakcí s jednotlivou dávkou na frakci 2,5 Gy s využitím 4 ozařovacích polí. Celková referenční dávka tedy dosáhla hodnoty 42,5 Gy. Podklad k plánování samotného ozáření poskytlo kontrastní CT vyšetření s fixací pacientky v supinační poloze, přičemž byla zvolena technika 3D-CRT. Všechna pole byla ozařována brzdným svazkem záření o energii 18 MV, tvarovaným MLC na lineárním urychlovači Elekta Synergy.

**Toxicita léčby:** Akutní nežádoucí účinky se u pacientky projevíly ve formě zvýšené frekvence stolice a průjmem, jenž se podařilo úspěšně kompenzovat pravidelným podáváním přípravku Imodium. Současně se projevila radiační cystitida a bolestivost močového měchýře, zvláště v noci. Akutní nežádoucí účinky genitourinárního a gastrointestinálního systému lze v obou případech hodnotit dle RTOG stupnice 2. Po celou dobu radioterapie dále probíhala substituční terapie preparáty železa pro přetrvávající stav anémie.

Ačkoli celková referenční dávka v oblasti tumoru dosáhla hodnoty 42,5 Gy, velikost maximální dávky v objemu močového měchýře dosáhla hodnoty až 44 Gy. To je zapříčiněno kolísáním dávky v rámci PTV (95–107 %). I s tímto mírným navýšením však nebylo dosaženo dávky 45 Gy v žádné části močového měchýře a tolerančního limitu  $V_{45}$  nemohlo být dosaženo.

**Tabulka 11 Dávka v objemu močového měchýře 4**

$D_{min}$	$D_{mean}$	$D_{max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
21,7 Gy	28 Gy	44 Gy	0 %	0 %

**Závěr:** Paliativním ozářením tumoru bylo dosaženo ústupu bolestí a zastavení krvácení. Bolest původně hodnocená dle VAS 8 byla snížena na 3. Progrese primárního tumoru byla zastavena, což přispělo k zachování vyšší kvality života pacientky. Chemoterapie byla podávána i po skončení radioterapie s cílem zpomalení progresu generalizovaného onemocnění. Po podání 4. cyklu chemoterapie došlo u pacientky ke komplikacím v podobě plicní embolizace, na jejíž následky v dubnu roku 2015 zemřela.

## 17.5 Kazuistika 5

### Muž, 45 let

**Anamnéza:** Pacient je nekuřák, alkohol pije pouze příležitostně a pravidelně neužívá žádné léky. Rodinná anamnéza je z hlediska nádorových onemocnění negativní. Od svých 30 let věku trpí obezitou. Aktuální BMI 34.

**Katamnéza:** Od listopadu 2014 pozoroval pacient příměs krve ve stolici, ale vzhledem k přítomnosti hemoroidů nevěnoval tomuto nálezu pozornost. Lékařskou pomoc vyhledal kvůli neustávajícímu krvácení v únoru 2015, tedy až s odstupem několika měsíců. V březnu podstoupil kolonoskopické vyšetření s nálezem infiltrace miskovitého tvaru ve vzdálenosti asi 7 cm od anu v celkové délce 5 cm. Z útvaru byly odebrány biopsické vzorky, jejichž následným rozbořením došlo k určení středně diferencovaného adenokarcinomu rekta. Při rentgenovém vyšetření plic ani při ultrasonografii jater nebyly zjištěny známky generalizace onemocnění. Omezení nádoru na oblast pánve potvrdilo také CT vyšetření břicha. Vyšetření MR odhalilo 3 drobné, suspektně infiltrované lymfatické uzliny.

**Diagnóza a indikace:** C20 – středně diferencovaný adenokarcinom rekta ve vzdálenosti 7 cm od anu. Dle MR s postižením pararektálních uzlin. Nádor klasifikován T2 N1 M0. U pacienta je indikována neoadjuvantní radiochemoterapie s následným chirurgickým zákrokem, jehož rozsah bude upřesněn v závislosti na efektu předoperační léčby.

**Léčba:** Jako vhodný postup bylo zvoleno rozdělení celkové dávky do dvou hladin s využitím techniky IMRT-SIB. Léčba proběhla od 7. 5. do 9. 6. 2015 a zahrnovala celkem 25 frakcí. První dávková hladina zahrnovala objem pánevní lymfatické uzliny po úroveň bifurkace arteria iliaca communis. Jednotlivá dávka na frakci činila 1,8 Gy a celková referenční dávka tak dosáhla hodnoty 45 Gy. Mesorectum, primární tumor a presakrální prostor představují objem druhé dávkové hladiny s navýšením jednotlivé dávky na 2 Gy s celkovou referenční dávkou 50 Gy. K radioterapii bylo využito celkem 7 polí ozařovaných brzděným svazkem záření o energii 10 MV, který byl standardně kolimován MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy. Při plánování léčby bylo využito kontrastní CT vyšetření. Pro potřeby léčby byl pacient fixován v tradičně využívané supinační poloze, verifikované pomocí IGRT. Po celou dobu ozařování byla léčba potencována konkomitantní chemoterapií, v tomto případě podáním přípravku Xeloda.

**Toxicita léčby:** V průběhu léčby se u pacienta i přes kombinaci radioterapie s chemoterapií neprojevila systémová radiační reakce. Lokální toxicita se projevila u trávicího ústrojí mírnou radiační proktitidou ve formě občasných tenesmů a zvýšené frekvence řídké stolice. Obtíže se obešly bez nutnosti medikamentózní léčby. Podpůrnou léčbu však vyžadovala toxicita hematologická, neboť došlo k výskytu leukopenie a trombocytopenie. Z tohoto důvodu došlo ke snížení dávky konkomitantní chemoterapie. Současně začal pacient pravidelně užívat preparáty s obsahem vitamínů a pro mírnou iontovou dysbalanci byla také zahájena substituční terapie draslíkem a vápníkem.

Maximální dávka v močovém měchýři přesáhla o 1,2 Gy celkovou referenční dávku, ale i přesto se podařilo dostatečně dodržet toleranční limit  $V_{45}$ . Objem, který obdržel 45 Gy a více, dosáhl hodnoty 47%.

**Tabulka 12 Dávka v objemu močového měchýře 5**

$D_{min}$	$D_{mean}$	$D_{max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
27,2 Gy	38,8 Gy	51,2 Gy	47 %	0 %

**Závěr:** Toxicita urogenitálního systému se v průběhu léčby neprojevila vůbec a toxicitu gastrointestinální lze hodnotit dle RTOG stupnice 1. Měsíc po dokončení radioterapie následovalo vyšetření pacienta pomocí MR. Oproti předchozímu nálezu došlo k výrazné redukci objemu tumoru, díky čemuž byla doporučena nízká přední resekce rekta bez nutnosti založení stomie. Odstranění tumoru proběhlo bez komplikací 4. 8. 2015 (yT0 N0 M0). Potenciální postižení lymfatických uzlin se při histologickém vyšetření resekátu nepotvrdilo. U pacienta byla dále indikována adjuvantní chemoterapie cytostatikem Capecitabin. I s půlročním odstupem má pacient obtíže s průjemovými a nutkavými stolicemi, ale jeho stav je stabilní. Poslední kontrola proběhla v lednu 2016 bez průkazu recidivy onemocnění.

## 17.6 Kazuistika 6

**Muž, 71 let**

**Anamnéza:** Pacient je nekuřák, abstinent a kompenzovaný diabetik. Od 50 let je léčen pro hypertenzi a dispenzarizován v kardiologické ambulanci. V roce 2013 podstoupil resekci rektosigmatu postiženého karcinomem. Nádorové onemocnění se v rodině doposud nevyskytlo.

**Katamnéza:** Onemocnění se neprojevovalo žádnými obtížemi. K vyšetření střeva vedl pozitivní TOKS při preventivní prohlídce u praktického lékaře v červnu roku 2013. Při kolonoskopii byla zjištěna přítomnost tumoru o průměru 5 cm a ve vzdálenosti asi 8 cm od anu. Ultrasonografické vyšetření odhalilo suspektní prorůstání nádoru do peritonea. Vyšetření plic a jater neprokázalo známky generalizace onemocnění. Pacient doporučen k radikálnímu chirurgickému výkonu. K resekci rektosigmatu došlo 5. 8. 2013 bez výrazných komplikací. Histologický rozbor resekátu posléze určil dobře diferencovaný mucinózní adenokarcinom s postižením 1 lymfatické uzliny z celkem 13 odebraných. Tumor klasifikován pT4 pN1 M0.

U pacienta se předpokládalo provedení adjuvantního ozáření, ale při kontrastním CT vyšetření pro potřeby plánování radioterapie ze dne 29. 10. 2013 došlo k odhalení známek generalizace. Vzhledem k nálezu bylo 6. 11. 2013 doplněno vyšetření PET/CT s využitím 18-fluordeoxyglukózy, jež potvrdilo mnohočetnou diseminaci onemocnění, zvláště v oblasti hrudníku a retroperitonea. Léčebný postup byl přehodnocen na paliativní.

**Diagnóza a indikace:** C20 – stav po resekci rektosigmatu pro dobře diferencovaný mucinózní adenokarcinom. Z důvodu generalizace onemocnění je pacient indikován k systémové paliativní léčbě.

**Léčba:** V prosinci roku 2013 započala chemoterapeutická léčba v režimu Folfox s cílem utlumení progresu celkového onemocnění. Od ledna 2014 trpěl pacient výraznou bolestí pravého kyčelního kloubu, hodnocenou dle VAS 9. Vzhledem k nově zjištěnému metastatickému ložisku v lopatě pravé kosti kyčelní bylo rozhodnuto o paliativním ozáření lokality v 10 frakcích s jednotlivou dávkou 3 Gy a využitím techniky 3D-CRT. Ozáření proběhlo s fixací pacienta v supinační poloze od 20. 1. do 31. 1. 2014. Tvarování svazku bylo zajištěno MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy a ozařovací poloha byla verifikována pomocí IGRT.

**Toxicita léčby:** Pacient snášel léčbu bez projevů systémové radiační reakce. Léčba nepostihla žádné zásadní kritické struktury a vzhledem k nízké aplikované dávce se neprojevila ani lokální toxicita.

**Tabulka 13 Dávka v objemu močového měchýře 6**

$D_{min}$	$D_{mean}$	$D_{max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
–	–	–	–	–

**Závěr:** Původně zamýšlená adjuvantní léčba musela být přehodnocena vzhledem k mnohočetné diseminaci onemocnění na paliativní. Radioterapie našla uplatnění v léčbě metastatického ložiska pánevního skeletu, kde dosáhla analgetického efektu. Bolest původně hodnocená dle VAS 9 byla po ozáření ohodnocena VAS stupněm 3. Pacient i nadále pokračoval v léčbě cytostatiky, ale v dubnu 2014 musel být pro zhoršení zdravotního stavu hospitalizován a týž měsíc zemřel.

## 17.7 Kazuistika 7

**Muž, 73 let**

**Anamnéza:** Od roku 2001 kompenzovaný diabetes mellitus. Pacient trpí ischemickou chorobou srdeční. V březnu 2011 prodělal infarkt spodní stěny myokardu, načež byl proveden aortokoronární bypass. V prosinci 2011 provedena resekce aneurysmatu břišní aorty. V červenci 2013 oboustranná kardiální dekompenzace.

**Katamnéza:** U pacienta se v březnu 2013 projevila sideropenická anémie. Ultrasonografie břicha ani rentgenové vyšetření plic příčinu nezjistily. V dubnu 2013 tedy následovalo kolonoskopické vyšetření s nálezem několika krvácejících polypů v rektu. Z polypů byly odebrány bioptické vzorky, jejichž rozbor určil tubulární adenom s dysplazií nízkého stupně. O měsíc později proběhlo další kolonoskopické vyšetření. Tentokrát však rozbor odebraných vzorků tkáně určil dobře diferencovaný invazivní adenokarcinom. Dle endosonografie nádor vycházel ze svaloviny rektu. CT vyšetření tento nález potvrdilo.

**Diagnóza a indikace:** C20 – středně diferencovaný adenokarcinom rektu ve vzdálenosti 6 cm od anu. Bez lymfadenopatie a vzdálené generalizace onemocnění, klasifikovaný T2 N0 M0. Pro opakované zákroky na břicho a celkový stav pacienta není chirurgický výkon doporučován. Pacient indikován k radikálnímu ozáření tumoru rektu a pánevní lymfatiky.

**Léčba:** Nemocný byl ozařován ve dnech od 2. 9. do 11. 10. 2013 technikou IMRT-SIB. Léčba byla rozdělena do 30 frakcí a tří dávkových hladin. První hladina s jednotlivou dávkou 2,2 Gy do celkové dávky 66 Gy zahrnovala oblast tumoru rektu. Nižší dávku obdrželo mesorectum s jednotlivou dávkou 1,8 Gy. Celková dávka v tomto objemu dosáhla 54 Gy. Třetí dávkový objem, představovaný pánevní lymfatickou až po úroveň 5. bederního obratle, obdržel 1,65 Gy na frakci a celkově tedy 49,5 Gy. Pacient byl standardně fixován v supinační poloze, což vyžadovalo kompenzaci jeho dušnosti ještě před započatím léčby. K ozáření bylo využito celkem 8 polí ozařovaných brzdícím svazkem o energii 18 MV a kolimovaných MLC lineárního urychlovače Elekta Synergy. Plánování léčby proběhlo standardně na podkladě kontrastního CT vyšetření.



**Toxicita léčby:** Radikální léčbu toleroval pacient bez závažnějších komplikací. V jejím průběhu se vyskytl mírný erytém v okolí anu, který byl ošetřován roztokem s řepíkem a hojivou masťou. Vzhledem ke zvýšení frekvence průjmovitých stolic užíval pacient antidiarotika. Dále byla zjištěna dekompenzace diabetu, která si vyžádala úpravu inzulinoterapie. Při ukončení léčby trpěl pacient pouze vyšší frekvencí stolice.

V návaznosti na navýšení celkové referenční dávky s radikálním záměrem došlo také k úměrnému nárůstu dávky v močovém měchýři. Velikost průměrné dávky v tomto případě činila 52,1 Gy, přičemž toleranční limit  $V_{45}$  byl překročen o 2 %. Toleranční limit  $V_{65}$  (< 50 %) však byl již úspěšně dodržen s výraznou rezervou.

**Tabulka 14 Dávka v objemu močového měchýře 7**

$D_{\min}$	$D_{\text{mean}}$	$D_{\max}$	$V_{45}$	$V_{65}$
<b>39 Gy</b>	<b>52,1 Gy</b>	<b>67,9 Gy</b>	<b>62 %</b>	<b>15 %</b>

**Závěr:** U pacienta s karcinomem rekta byla vzhledem ke zdravotnímu stavu upřednostněna radikální radioterapie před chirurgií. Léčbu zvládal pacient dobře. Projevila se hlavně toxicita gastrointestinálního ústrojí hodnocená dle RTOG stupnice 2. Měsíc po dokončení léčby pacient podstoupil vyšetření MR, při kterém nebyly zjištěny žádné známky tumoru. Stav kompletní remise onemocnění posléze potvrdilo endoskopické vyšetření rekta. V červnu 2014 následovalo další rektoskopické vyšetření. Zjištěny byly pouze poradiační změny tkáně bez známek tumoru. Trvajícím stavem kompletní remise potvrdily také kontrolní CT vyšetření provedená v říjnu roku 2014 a 2015. Pacient stále dochází na pravidelné kontroly a další vyšetření jsou naplánovaná v roce 2016.

## 18 DISKUZE

V praktické části bakalářské práce je formou kazuistik popsáno spektrum různých možností využití radioterapie v léčbě karcinomu rekta. Zahrnut je neoadjuvantní, adjuvantní, radikální a v neposlední řadě paliativní léčebný přístup. Součástí popisu každého konkrétního případu je stručný vývoj nádorového onemocnění, průběh léčby včetně technických parametrů a nakonec celkové zhodnocení efektu radioterapie. Pozornost je dále věnována nežádoucím účinkům léčby zářením, které představují časté komplikace, a také dávce záření, jenž obdrží močový měchýř, jakožto blízká pánevní struktura.

U prvního pacienta byla indikována neoadjuvantní radioterapie v konkomitanci s chemoterapií a navazující radikální chirurgický výkon. Využití moderní techniky IMRT-SIB umožnilo rozdělení celkové dávky do dvou hladin: 45,9 Gy pro pánevní lymfatickou soustavu a 54 Gy pro samotný tumor. U pacienta se projevila zejména systémová toxicita v podobě únavy a malátnosti bez závažnější lokální toxicity. Zásadní je ovšem výsledný efekt léčby, v jejímž důsledku došlo ke kompletní remisi nádorového onemocnění. V takovém případě vyvstává otázka, zda provést plánovaný chirurgický výkon, ale v současnosti uplatňovaným a doporučovaným postupem je provedení operace bez ohledu na vymizení nádoru. Tím je minimalizováno riziko případné lokální recidivy onemocnění.

Neoadjuvantní radiochemoterapie byla indikována také u pátého pacienta. Opět byla využita technika IMRT-SIB, ale vzhledem k menší lokální pokročilosti s nižší celkovou dávkou v oblasti tumoru (50 Gy). Oproti předchozímu případu nebylo dosaženo kompletní remise onemocnění, nicméně došlo k výrazné redukci nádorového objemu, což umožnilo šetrnější chirurgické řešení. Původně zamýšlená amputace rekta byla přehodnocena na nízkou přední resekci rekta. Tento zákrok nevyžadoval vyvedení stomie a přispěl tak k zachování vyšší kvality života. V průběhu léčby trpěl pacient proktitidou projevující se zvýšenou frekvencí průjemových stolic, které v nutkové formě přetrvávají i s půlročním odstupem po ukončení léčby (leden 2016). Prozatím tedy nedošlo k úplnému zhodnocení šetrnější léčby a stav pacienta bude vyžadovat dlouhodobou rekonvalescenci.

Druhá pacientka podstoupila adjuvantní radioterapii po předchozí resekci rektosigmatu pro adenokarcinom. Cílem léčby byla eliminace možných zbytků nádoru a zabránění recidivy onemocnění. K ozáření posloužila technika 3D-CRT a celková dávka v oblasti anastomózy dosáhla hodnoty 54 Gy. Stran nežádoucích účinků se projevila pouze gastrointestinální toxicita úspěšně kompenzovaná medikamenty. Vzhledem k trvající regresi onemocnění lze léčbu považovat za úspěšnou.

Jako neoadjuvantní byla původně plánována léčba třetího pacienta, ale vzhledem k vysokému operačnímu riziku bylo od chirurgického řešení ustoupeno a pro vysoký věk nebylo doporučeno ani podání chemoterapie. Radioterapii lze považovat za radikální, ovšem s nižší celkovou dávkou (50 Gy), než je standardně doporučováno pro radikální ozáření. I přes toto omezení však došlo ke kompletní regresi nádorových změn bez závažných nežádoucích účinků. Rok po ukončení léčby došlo k odhalení metastatického postižení lymfatických uzlin včetně podezření na recidivu primárního procesu. Radioterapie tedy dosáhla dočasného zastavení progresu onemocnění, ale z dlouhodobého hlediska se jako zásadní projevila nemožnost doplnění systémové léčby a chirurgického řešení, které by výrazně omezilo možnost recidivy respektive generalizace onemocnění.

Oproti předchozímu případu byla léčba sedmého pacienta koncipována jako radikální od prvotní indikace. Rozdíl je patrný z aplikované dávky. Oblast pánevní lymfatiky obdržela 49,5 Gy, oblast mesorecta 54 Gy a dávka v objemu tumoru byla navýšena až na 66 Gy. Navzdory vyšší dávce záření toleroval pacient léčbu bez zásadních komplikací. Za zmínku stojí pouze gastrointestinální obtíže, které si vyžádaly kompenzaci antidiarotiky. Léčbu lze hodnotit kladně, neboť známky nádorového onemocnění kompletně vymizely a stav kompletní remise onemocnění trvá i s odstupem dvou let po ukončení léčby (poslední kontrolní vyšetření v říjnu 2015).

K paliativnímu ozáření bylo u čtvrté pacientky přistoupeno poté, co odmítla chirurgický odlehčovací výkon v podobě stomie. Ten byl původně doporučen kvůli přetrvávajícímu výtoku z rekta a bolestem při defekaci. Oblast tumoru, ozářená technikou 3D-CRT, obdržela dávku 42,5 Gy. V důsledku léčby se pacientka potýkala s cystitidou a zvýšenou frekvencí stolice, ale cílů léčby bylo úspěšně dosaženo. Výtok odezněl a bolest se snížila na únosnou mez. I přes jistou toxicitu se tak radioterapie ukázala být v rámci paliativní léčby vhodnou alternativou k chirurgickému výkonu, který nemusí každému pacientovi vyhovovat.

U šestého a posledního nezmiňovaného pacienta se původně plánovalo adjuvantní ozáření, nicméně zobrazovací vyšetření pro potřeby radioterapie odhalilo dříve nezjištěnou generalizaci onemocnění. Došlo tak k přehodnocení a doporučení systémové paliativní léčby. Ta sice nepředpokládala využití radioterapie, ale s postupem diseminace se vyskytlo bolestivé metastatické ložisko v pánevním skeletu, které pacienta výrazně omezovalo. Indikován byl často využívaný paliativní režim 10 frakcí s jednotlivou dávkou 3 Gy. Léčba přinesla požadovaný analgetický efekt, čímž přispěla k zachování dostatečné kvality života a až na drobné obtíže se obešla bez vedlejších účinků.

V rámci radioterapie nádorů v oblasti rekta byla pozornost věnována také močovému měchýři, neboť se jedná o blízký orgán a jako takový je léčbou často postižen. Průměrná dávka v objemu močového měchýře u všech sledovaných pacientů dosáhla hodnoty 41 Gy. Nejčastěji sledovaným tolerančním limitem byl limit  $V_{45}$ , který doporučuje omezení objemu močového měchýře ozářeného 45 a více Gy na 60 %. Tento limit se až na jediný případ podařilo úspěšně dodržet. Díky tomu lze riziko chronické toxicity, projevující se s odstupem až několika let, považovat za nízké. Limit  $V_{65}$  pro aplikaci vyšší dávky byl sledován pouze u radikálně léčeného pacienta s dávkovou eskalací v oblasti tumoru do 66 Gy. Zasažení močového měchýře v rámci léčby rozhodně není zanedbatelné a často se projevuje nežádoucími účinky, ať už akutního či chronického charakteru. Z tohoto důvodu je při plánování léčby kladen důraz na omezení této dávky. Zasažení močového měchýře při ozařování nádorů v oblasti rekta přesto není tak citelné, jako je tomu například u léčby nádorů prostaty, kde obdržená dávka může být o desítky Gy vyšší.

Ze všech uvedených případů vyplývá, že radioterapie je neoddělitelnou součástí procesu léčby karcinomu rekta, ať už se jedná o nejčastěji využívané neoadjuvantní či naopak méně časté radikální ozáření. V ideálním případě není radioterapie osamocena a je doplněna dle konkrétní potřeby chemoterapií a chirurgií. Díky moderním diagnostickým a radioterapeutickým metodám se navíc daří úspěšně omezovat četnost nežádoucích účinků léčby, které v minulosti značně zhoršovaly kvalitu života pacientů.

## ZÁVĚR

V úvodu práce je věnován prostor obecným poznatkům o problematice karcinomu rekta, jeho incidenci a možnostem léčby se zaměřením na postavení radioterapie. Zmíněny jsou jednotlivé léčebné přístupy a jejich specifika, plánování a nakonec modalita radioterapie. Na závěr teoretické části jsou popsány nežádoucí účinky záření, které jsou v průběhu, ale i po ukončení léčby často přítomny.

Dále plynule navazuje praktická část, pro jejíž zpracování byl zvolen kvalitativní výzkum s využitím kazuistik. Ty podrobně popisují konkrétní případy využití radioterapie v léčbě karcinomu rekta u pacientů léčených na Onkologické a radioterapeutické klinice Fakultní nemocnice v Plzni. Soubor pacientů tvoří 2 ženy a 5 mužů ve věku od 45 do 84 let. Pro všechny je společná diagnóza karcinomu rekta, liší se však léčebným přístupem, jenž se odvíjí od stádia nemoci a stavu pacienta. V práci je zařazena jak předoperační a pooperační, tak radikální a paliativní indikace. U každého pacienta je pozornost soustředěna na přínos léčby, její toxicitu a na dávku záření, kterou je sekundárně zasažen močový měchýř. Kazuistiky jsou zakončeny stručným shrnutím výsledného efektu léčby s dostupnými informacemi o poléčebném vývoji zdravotního stavu jednotlivých pacientů.

Léčba karcinomu rekta představuje složitý proces, kde se vzájemně doplňují moderní diagnostické metody s chirurgií, chemoterapií a radioterapií. Poznatky práce potvrzují, že radioterapie je nedílnou součástí tohoto procesu se stále výraznějším zastoupením. Současné metody léčby zářením umožňují velice přesně aplikovat vysoké dávky záření, čímž je dosažen výraznější léčebný efekt, ale současně se daří ušetřit okolní orgány, které nejsou tak výrazně postiženy nežádoucími účinky, jako tomu bylo v minulosti. Například stále více uplatňované předoperační ozáření přispívá zmenšením nádoru k usnadnění chirurgického výkonu, který i nadále zůstává základem radikální léčby karcinomu rekta. Nicméně v určitých indikacích je radioterapie dostupnou alternativou chirurgickému zákroku, ať už při kontraindikaci či odmítnutí pacientem. Vzhledem k technickému pokroku a novým poznatkům v oblasti onkologické léčby a moderních diagnostických metod se dá předpokládat, že v budoucnu význam radioterapie nadále poroste.

## LITERATURA A PRAMENY

1. **PETROVICKÝ, Pavel.** *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi II.* Martin : Osveta, 2001. 560 s. ISBN 80-8063-046-1.
2. **ČIHÁK, Radomír.** *Anatomie 2.* Praha : Grada Publishing, 2002. 470 s. ISBN 80-247-0143-X.
3. **ŠLAMPA, Pavel a PETERA, Jiří.** *Radiační onkologie.* Praha : Galén, 2007. 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0.
4. **ÚZIS ČR.** *Novotvary 2011.* Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR ve spolupráci s Národním onkologickým registrem ČR, 2015. 263 s. ISBN 978-80-7472-097-0.
5. **KLENER, Pavel.** *Klinická onkologie.* Praha : Galén, 2002. 686 s. ISBN 80-7262-151-3.
6. **VORLÍČEK, Jiří, ŽALOUDEK, Jan a VYZULA, Rostislav.** *Onkoprevence pro Českou republiku.* [Online] Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 30. Duben 2009. [Citace: 22. Srpen 2015.] <http://www.linkos.cz/prevence-a-skrining/onkoprevence-pro-ceskou-republiku-1/>.
7. Screeningový proces. *Program kolorektálního screeningu v České republice.* [Online] Institut biostatistiky a analýz Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity, 23. Únor 2015. [Citace: 22. Srpen 2015.] <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--organizace--screeningovy-proces>. ISSN 1804-0888.
8. **ZAVORAL, Miroslav, a další.** *Screening kolorektálního karcinomu.* [Online] Mladá fronta a. s., 9. Září 2014. [Citace: 24. Listopad 2015.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/screening-kolorektalniho-karcinomu-476638>.
9. **KISS, Igor a TOMÁŠEK, Jiří.** *O nádorech tlustého střeva a konečníku.* [Online] Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 17. Květen 2014. [Citace: 27. Srpen 2015.] <http://www.linkos.cz/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15-21/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>.

10. *Rektoskopie*. [Online] [Citace: 27. Srpen 2015.] <http://www.kolorektalni-karcinom.cz/rektoskopie>. ISSN 1804-1817.
11. **KALA, Zdeněk, et al.** *Komplexní léčba karcinomu rekta*. [Online] Mladá fronta a. s., 19. Březen 2014. [Citace: 9. Zář 2015.] <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/komplexni-lecba-karcinomu-rekta-474636>.
12. **FERDA, Jiří, a další.** *Základy zobrazovacích metod*. Praha : Galén, 2015. 148 s. ISBN 978-80-7492-164-3.
13. **ADAM, Zdeněk, KREJČÍ, Marta a VORLÍČEK, Jiří.** *Speciální onkologie*. Praha : Galén, 2010. 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
14. **NOVÁK, Jiří.** *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. Praha : Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011. 246 s. ISBN 978-80-904259-6-5.
15. **FÍNEK, Jindřich.** Biologická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*. [Online] 2008. [Citace: 23. Zář 2015.] <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2008/02/03.pdf>. ISSN 1803-5256.
16. **ŠKROVINA, Matěj, a další.** *Databáze tuzemských onkologických konferenčních abstrakt*. [Online] Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, 20. Duben 2012. [Citace: 25. Listopad 2015.] <http://www.linkos.cz/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/abstrakta/cislo/5364/>.
17. **MACHÁŇOVÁ, Magda.** Radioterapie nádorů konečníku. *Onkologická péče*. [Online] 25. Zář 2008. [Citace: 27. Zář 2015.] <http://www.linkos.cz/files/onkologicka-pece/9.pdf>. ISSN 1802–7407.
18. **HYNKOVÁ, Ludmila, DOLEŽELOVÁ, Hana a ŠLAMPA, Pavel.** Radioterapie - učební texty pro studenty 5. roč. LF MU Brno. [Online] [Citace: 7. Říjen 2015.] <https://www.mou.cz/radioterapie-ucebni-texty-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/f16>.
19. **ULLMANN, Vojtěch.** Detekce a aplikaci ionizujícího záření. [Online] [Citace: 7. Říjen 2015.] <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm#PlanovaniRadioterapie>.
20. **LU, Jiade J. a BRADY, Luther W.** *Radiation Oncology: An Evidence-Based Approach*. Berlin : Springer, 2008. 675 s. ISBN 978-3-540-77384-9.

21. **KUBECOVÁ, Martina.** *Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK.* Praha : Univerzita Karlova v Praze, 2011. 178 s. ISBN: 978-80-254-9742-5.

22. **HALPERIN, Edward C., PEREZ, Carlos A. a BRADY, Luther W.** *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology.* Philadelphia : Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 2043 s. ISBN 0-7817-6369-X.

23. **DOLEŽEL, Martin.** *Klinická onkologie.* [Online] 3. Červen 2013. [Citace: 12. Prosinec 2015.] <http://www.eonkologie.cz/klinicka-onkologie/archiv/2013/58-archiv/2013-6/520-2013-6dolezel>.



## **SEZNAM ZKRATEK**

3D-CRT – 3-dimensional conformal radiation therapy

BMI – body mass index

CA – carbohydrate antigen

CB-CT – cone beam computed tomography

CEA – karcinoembryonální antigen

CEUS – contrast enhanced ultrasound

CR – complete remission

CT – computed tomography

CTV – clinical target volume

DRR – digitally reconstructed radiograph

DVH – dose-volume histogram

EGFR – epidermal growth factor receptor

EORTC – european organisation for research and treatment of cancer

EPID – electronic portal imaging device

FAP – familiární adenomatózní polypóza

FC-LENT – fox chase modification of late effects normal tissue scale

FDG – fluorodeoxyglukóza

GTV – gross tumour volume

HNPCC – hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

IGRT – image-guided radiation therapy

IM – internal margin

IMRT – intensity-modulated radiation therapy

IORT – intraoperační radioterapie

LU – lineární urychlovač

MLC – multileaf collimator

MR – magnetická rezonance

OAR – organs at risk

PET – pozitronová emisní tomografie

PR – partial remission

PTV – planning target volume

RTOG – radiation therapy oncology group

SD – stable disease

SIB – simultánní integrovaný boost

SM – set-up margin

SPECT – single photon emission computed tomography

TOKS – test okultního krvácení do stolice

TRUS – transrektální ultrasonografie

VAS – vizuální analogová škála

VEGF – vascular endothelial growth factor

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 TNM klasifikace tlustého střeva a konečníku .....	24
Tabulka 2 Klinické dělení stádií kolorektálního karcinomu .....	25
Tabulka 3 Histopatologický grading .....	25
Tabulka 4 EORTC/RTOG hodnotící systém pro akutní gastrointestinální toxicitu.....	38
Tabulka 5 RTOG/FC-LENT hodnotící systém pro pozdní gastrointestinální toxicitu .....	38
Tabulka 6 EORTC/RTOG hodnotící systém pro akutní genitourinární toxicitu.....	39
Tabulka 7 RTOG/FC-LENT hodnotící systém pro pozdní genitourinární toxicitu .....	39
Tabulka 8 Dávka v objemu močového měchýře 1 .....	43
Tabulka 9 Dávka v objemu močového měchýře 2 .....	45
Tabulka 10 Dávka v objemu močového měchýře 3 .....	47
Tabulka 11 Dávka v objemu močového měchýře 4 .....	49
Tabulka 12 Dávka v objemu močového měchýře 5 .....	51
Tabulka 13 Dávka v objemu močového měchýře 6 .....	53
Tabulka 14 Dávka v objemu močového měchýře 7 .....	55

## SEZNAM OBRÁZKŮ

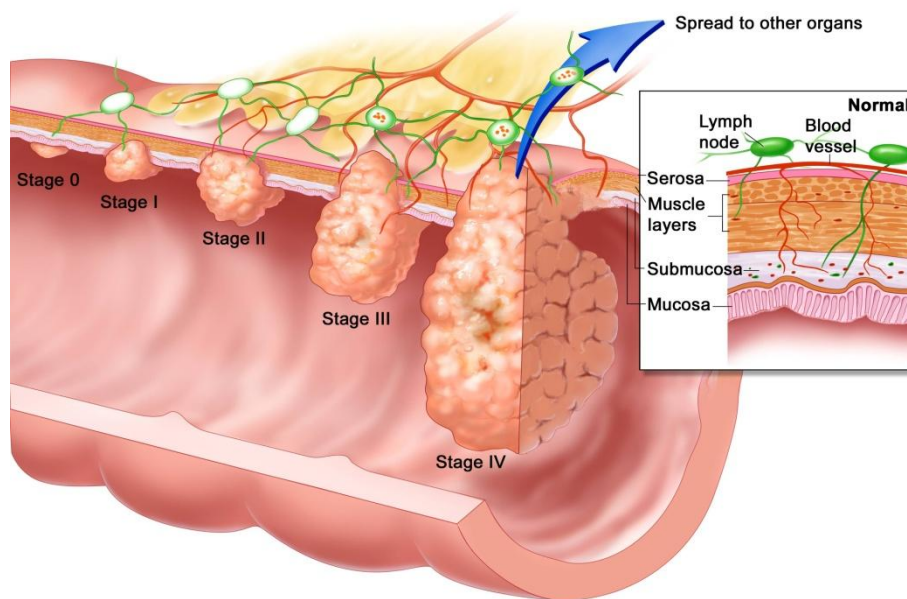
Obrázek 1 Srovnání se zahraničím .....	16
Obrázek 2 Vývoj incidence a mortality .....	16
Obrázek 3 Věková struktura pacientů .....	18
Obrázek 4 Srovnání incidence dle pohlaví .....	18

## **SEZNAM PŘÍLOH**

Příloha 1 Klinická stádia karcinomu rekta .....	68
Příloha 2 Cílové objemy v radioterapii.....	68

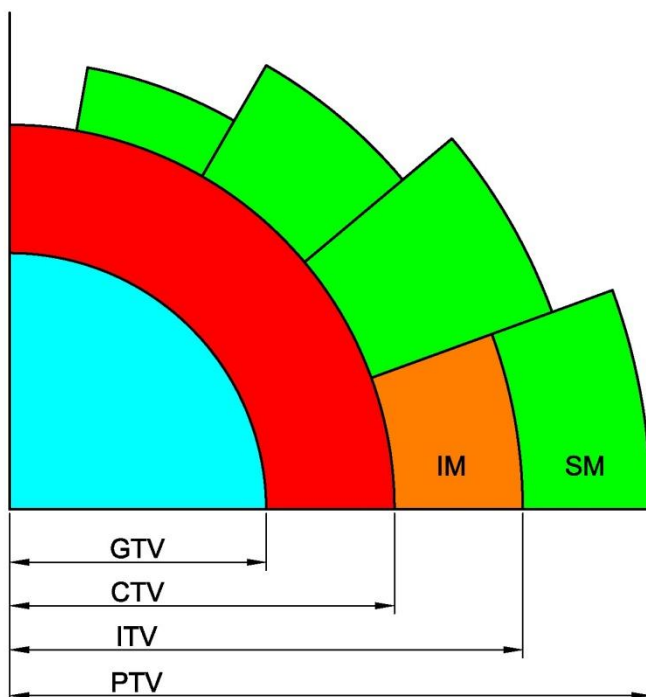
# PŘÍLOHY

## Příloha 1 Klinická stádia karcinomu rekta



Zdroj: <http://i.imgur.com/9c6FZnZ.jpg>

## Příloha 2 Cílové objemy v radioterapii



Zdroj: [http://oftankonyv.reak.bme.hu/tiki-download\\_file.php?fileId=2030&display](http://oftankonyv.reak.bme.hu/tiki-download_file.php?fileId=2030&display)