

MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA
KATEDRA RADIOLOGICKÝCH METOD



**ZHODNOCENÍ EFEKTU PŘEDOPERAČNÍ
CHEMORADIOTERAPIE U KARCINOMU KONEČNÍKU**

Bakalářská práce

v oboru Radiologický asistent

Vedoucí bakalářské práce:

MUDr. Petr Pospíšil

Autor:

Alena Kozelková

Brno, březen 2017

Jméno a příjmení autora: Alena Kozelková

Název bakalářské práce: Zhodnocení efektu předoperační chemoradioterapie u karcinomu konečníku

Pracoviště: Masarykův onkologický ústav

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Petr Pospíšil

Rok obhajoby bakalářské práce: 2017

Abstrakt:

Cílem této bakalářské práce je zhodnocení léčebného efektu chemoradioterapie v rámci léčby pacientů trpících karcinomem rekta.

Práce je rozdělena do dvou hlavních částí - teoretické a praktické. V teoretické části je popsána anatomie tlustého střeva a rekta, epidemiologie kolorektálních nádorů, typy a možnosti šíření nádorů rekta, klasifikační systémy, diagnostické a léčebné metody využívané v této problematice.

V praktické části práce jsou prezentovány výsledky zhodnocení vybraného souboru pacientů.

Data do praktické části byly poskytnuty Klinikou radiační onkologie MOÚ Brno.

Klíčová slova:

Karcinom rekta, kolorektum, diagnostika, metody léčby, radioterapie, léčebný efekt

Name of the author: Alena Kozelková

The title of the dissertation work: Evaluation of the effect of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer

Workplace: Masaryk Memorial Cancer Institute

Dissertation work facilitator: MUDr. Petr Pospíšil

Year of defence of dissertation work: 2017

Abstract:

The goal of this Bachelor thesis is Evaluation of the effect of preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.

The thesis is split into theoretical and practical part. Theoretical part describes the anatomy of colon and rectum, epidemiology of colorectal cancer and different ways of spearing of rectal cancer, classification systems and therapeutic methods being used.

In the practical part I present evaluation of results of selected group of patients. Data for practical part was provided by Clinic for Radiation Oncology MOÚ Brno.

Key words:

Rectal cancer, colorectal, diagnosis, treatment methods, radiotherapy, therapeutic effect

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma „Zhodnocení efektu předoperační chemoradioterapie u karcinomu konečníku“ vypracovala samostatně pod vstřícným vedením MUDr. Petra Pospíšila a uvedla v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje.

V Brně, dne

.....

Alena Kozelková

Poděkování

Tímto děkuji MUDr. Petru Pospíšilovi za jeho cenné rady a připomínky, za materiály, ochotu a čas, který mi věnoval při tvorbě mé bakalářské práce. Dále děkuji celé mé rodině a přátelům, kteří mě podporovali po celou dobu studia.

Souhlas s využitím práce

Souhlasím s tím, aby moje bakalářská práce byla využívána ke studijním účelům. Také žádám, aby citace byly uváděny způsobem náležitým vědeckým pracím.

V Brně, dne

.....

Alena Kozelková

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Teoretická část.....	10
2.1	Anatomie tlustého střeva a konečníku	10
2.2	Epidemiologie	12
2.3	Rizikové faktory.....	13
2.4	Screening.....	14
2.5	Klinické příznaky	15
2.6	Histologie a způsoby šíření nádoru.....	16
2.6.1	Histologické rozdělení podle WHO	16
2.6.2	Způsoby šíření nádoru	18
2.7	Diagnostika	18
2.7.1	Digitální vyšetření	19
2.7.2	Endoskopie	19
2.7.3	Počítačová tomografie	20
2.7.4	Transrektální ultrasonografie.....	21
2.7.5	Magnetická rezonance	22
2.7.6	Doplňující vyšetření	22
2.8	Staging a TNM klasifikace	23
2.8.1	TNM klasifikace	24
2.8.2	Rozdělení dle Dukese	27
2.9	Léčebná strategie u karcinomu rekta	27
2.9.1	Principy léčby karcinomu rekta	28
3	Praktická část.....	37
3.1	Cíl práce	37

3.2	Metodika práce.....	37
3.3	Výsledky	38
3.4	Diskuze	50
4	Závěr.....	53
5	Seznam zdrojů.....	54
5.1	Seznam použité literatury	54
5.2	Seznam internetových zdrojů.....	54
5.3	Seznam zdrojů obrázků.....	56
5.4	Seznam zdrojů odborných studií.....	57
6	Seznam tabulek	58
7	Seznam obrázků	59
8	Seznam grafů.....	60
9	Seznam zkratek	61

1 ÚVOD

Tato problematika je celosvětově často diskutovaným tématem. Aktuální je zejména kvůli otázkám zdravého životního stylu, který má, mimo jiné, právě na nádory konečníku a tlustého střeva značný vliv. Bohužel je i přes stále hlubší znalosti důvodů vzniku tohoto onemocnění prevence velmi často podceňována. I přes velké pokroky v diagnostice i léčbě karcinomu rekta, je zaznamenána vysoká incidence a kvůli dlouhé bezpříznakové době, bývá často diagnostikován až ve vyšších klinických stádiích. Na karcinom rekta by zpravidla mělo být pohlíženo multimodálně, tudíž by diagnostika i léčebná strategie měly být záležitostí vysoce kvalifikovaného souboru lékařů a jiných zdravotnických pracovníků.

Ve většině publikací je karcinom rekta řazen do skupiny kolorektálního karcinomu. Problematika karcinomu konečníku a tlustého střeva má společné základní rysy. Nádory konečníku se však od nádorů tlustého střeva v mnoha ohledech významně odlišují. Například některé diagnostické a léčebné postupy jsou u nádorů konečníku zásadně rozdílné.

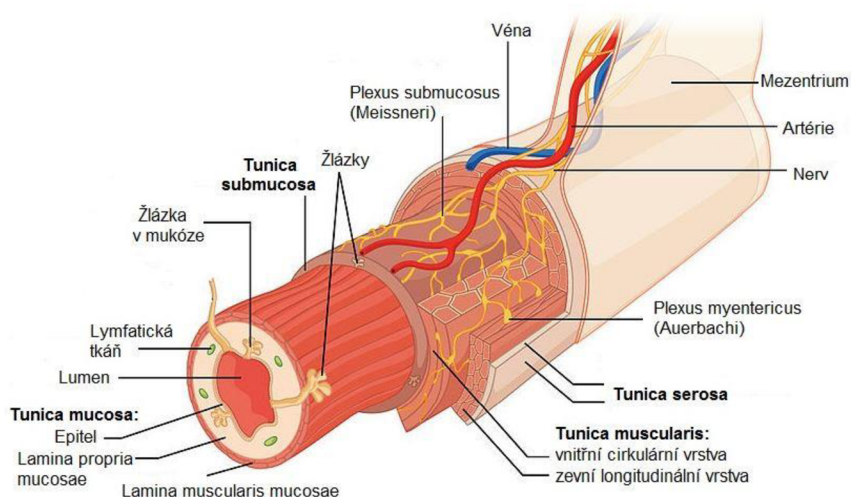
Práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části je popsána anatomická struktura tlustého střeva a konečníku, rizikové faktory, screening a klinické příznaky. Dále je popsána histologická stavba nádorů, staging a používané klasifikační systémy. V praktické části analyzují určitý soubor pacientů, kdy zohledňují zdravotní stav při diagnostice onemocnění, způsoby diagnostiky a léčby, na závěr hodnotím efektivnost léčby.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Anatomie tlustého střeva a konečníku

Tlusté střevo neboli *colon* či *intestinum crassum* je konečnou částí trávicí trubice. Dosahuje délky 1,2 až 1,5 m a jeho šířka je v rozmezí od 4 do 7,5 cm. Od střeva tenkého je odděleno chlopní - *valva ileocaecalis*. Tato chlopeň zabraňuje zpětnému posunu střevního obsahu (chymu). Začátkem tlustého střeva je slepé střevo - *caecum*. Jedná se o vakovitý orgán, z něhož vystupuje červovitý přívěsek - *appendix vermiformis*. Červovitý přívěsek má délku přibližně 7 - 12 cm a jeho poloha není striktně stálá. Na *caecum* navazuje *colon* - tračník. Ten se podle průběhu dělí na: *colon ascendens* - tračník vzestupný, *colon transversum* - tračník příčný, *colon descendens* - tračník sestupný a následně *colon sigmoideum* - tračník esovitý. Přejít vzestupného a příčného tračníku představuje *flexura coli dextra (hepatica)* neboli pravé tračnickové ohbí, které je uloženo pod játry. Tračník příčný a sestupný je při dolním pólu sleziny spojen levým tračnickovým ohbím - *flexura coli sinistra (lienalis)*. Pomocí peritoneálních závěsů jsou úseky tlustého střeva uchyceny k zadní stěně trupu. Tyto závěsy se nazývají podle jednotlivých úseků střeva: *mesocolon ascendens, transversum, descendens a sigmoideum*. [1, 2, 10]

Obr. 1.: Stavba stěny trávicí trubice – obecně [24]



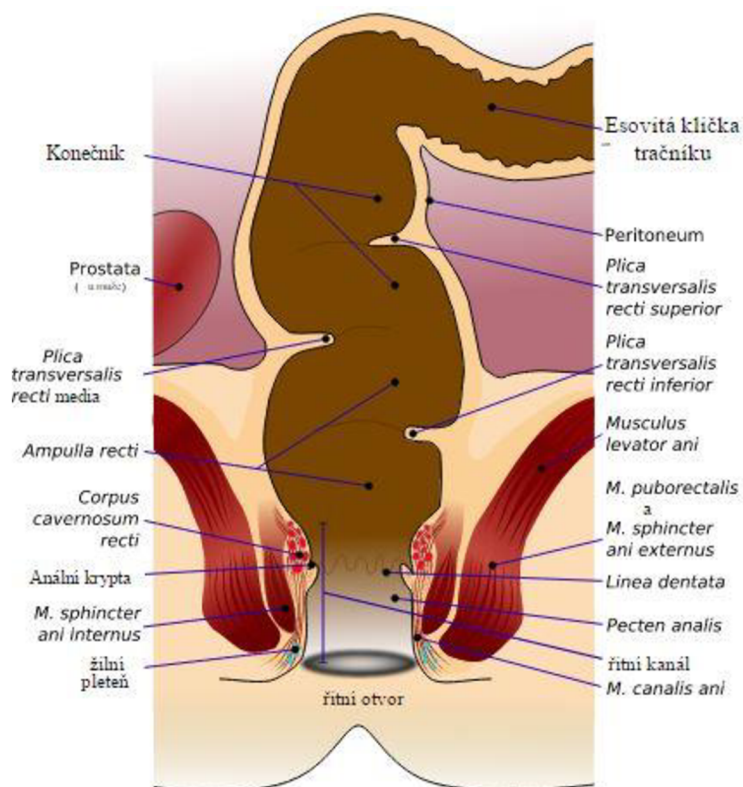
Stěna tlustého střeva se skládá ze 4 vrstev. Nejvnitřnější vrstvou je sliznice (*tunica mucosa*). Mucosa je světle nažloutlé až popelavé barvy a je pokryta jednovrstevným cylindrickým epitelem. Tvaruje se do poloměsíčitých řas - *plicae semilunares* a nemá klky. Jsou zde umístěny Lieberkühnovy krypty (žlázy), které vylučují hlen. Další vrstvou je podslizniční vazivo (*tunica submucosa*), kde je umístěna cévní a nervová pletěň. Třetí vrstvou je svalovina (*tunica*

muscularis), tvořená dvěma vrstvami - cirkulární a longitudiální. Zevní - longitudiální vrstvu tvoří tři pruhy o šířce 8 - 10 mm. Smršťováním těchto pruhů vznikají výpuky a tím dochází k posouvání střevního obsahu (chymu) tlustým střevem. Čtvrtou vrstvou je seróza (*tunica serosa*), která vytváří peritoneální povlak. [1, 2, 10]

Poslední částí trávicí trubice je konečník - *rektum*. Je dlouhý asi 12 - 15 cm a jeho šířka závisí na množství stolice uvnitř, nenaplněný má však šíři kolem 4 - 5 cm. Rektum má dva hlavní úseky - *ampulla recti* a *canalis analis*. *Ampulla recti* je dlouhá asi 10 - 12 cm a slouží ke shromažďování stolice. Svalovým pánevním dnem prochází *canalis analis*, je dlouhý asi 2,5 - 4 cm a plynule vyústí v řitní otvor neboli *anus*. [1, 2, 11]

Sliznice konečníku je barvou i vzhledem stejná jako sliznice *colon*. V ampulární části se nacházejí obvykle 3 *plicae transversales recti*, tedy poloměsíčitě řasy. Horní a dolní poloměsíčitá řasa vyvstává z levé strany rekta, zatímco prostřední - Kohlrauschova z pravé strany. Ampulární část rekta a anální kanál rozděluje při hrotu kostrče *linea anorectalis*. V *canalis analis* je sliznice vyzdvižena ve zhruba centimetrový uzavřený prstenec - *zona haemorrhoidalis*. Z tohoto prstence orálně vybíhá 5 - 12 podélných slizničních řas - *columnae anales Morgagni*. Pod *zona haemorrhoidalis* je sliznice hladká, světlá a bez žlázek. [1, 2, 11]

Obr. 2.: Konečník [25]



2.2 Epidemiologie

Zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku (diagnóza C18-C20) jsou v České republice jednou z nejčastějších onkologických diagnóz. Ve srovnání s Evropou i celým světem obsazuje ČR přední příčky statistik. Incidence zhoubných nádorů kolorekta je u mužů znatelně vyšší než u žen. Mužská populace se v celosvětovém měřítku nachází na 4. pozici a v evropském dokonce na 3. pozici. České ženy obsazují světové 16. místo a v Evropě jsou na 10. příčce. Úmrtnost u zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku je u mužů na 6. místě v celosvětovém i evropském měřítku. Ženy obsazují 31. světovou a 20. evropskou pozici mortality. V České republice bylo v roce 2014 nahlášeno 8 160 zhoubných novotvarů v této oblasti. U mužů bylo hlášeno 4 855 případů (tj. 93,9 případů na 100 000 mužů) a u žen 3 305 (tj. 61,7 případů na 100 000 žen). Bez započtení nemelanomového kožního zhoubného novotvaru (C44) je, jak u mužů, tak u žen C18-C20 druhou nejčastější onkologickou diagnózou. Na první příčce je u mužů karcinom prostaty a u žen karcinom prsu. V posledních letech je možné pozorovat náznaky zlepšení, tedy pokles mortality a mírný pokles incidence. Prevalence (tedy počet žijících osob, u kterých byl v minulosti diagnostikován a léčen karcinom kolorekta) však stále roste. V roce 2014 byla tato hodnota 54 680 a v desetiletém srovnání tedy vzrostla o 42,2 %. Je zarážející, že i přes pokroky v diagnostice je více než 40 % nových pacientů se zhoubným novotvarem kolorekta diagnostikováno ve třetím nebo čtvrtém klinickém stádiu. Důsledkem pozdního zjištění choroby je samozřejmě zhoršení léčebných výsledků. [3, 12, 13, 14]

Tab. 1.: Incidence zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku podle stádia v letech 2010-2014 při absolutním počtu pacientů 40 419 [14]

Klinické stádium	Procentuální vyjádření
I	24,4 %
II	24,3 %
III	24,5 %
IV	19,5 %
Neznámo*	7,4 %

* Část záznamu je bez uvedeného klinického stádia kvůli objektivním důvodům, např. časně úmrtí, nedokončená diagnóza, pacienti odmítající léčbu nebo chyba.

Nejčastěji je karcinom kolorekta u českého pacienta diagnostikován mezi 62. a 77. rokem života, nicméně 33 % všech postižených je mladších 65 let. Průměrný věk muže při stanovení diagnózy je 68 let a ženy 70 let. Regionální zátěž je podle přehledů srovnatelná na celém území České republiky, pouze Plzeňský kraj má vyšší incidenci (91,2 případů na 100 000 obyvatel) i mortalitu (37,6 případů na 100 000 obyvatel). Příčina tohoto regionálního rozdílu není jasná, avšak chyba statistik může být vyloučena, protože si kraj drží prvenství již více než 20 let. [4, 14]

V následující tabulce je zpracováno, v jakých lokalitách je zhoubný novotvar diagnostikován. Je dále uvedeno procentuální zastoupení jednotlivých diagnóz vůči celé oblasti kolorekta za rok 2014 (v průběhu posledních 10 let je statistika onemocnění téměř neměnná). [4, 14]

Tab. 2.: Incidence a mortalita nádorů kolonu a rekta za rok 2014 [14]

Diagnóza		Incidence		Mortalita	
Anatomická lokalizace	Mezinárodní označení	Počet případů na 100 000 osob	Procentuální vyjádření	Počet případů na 100 000 osob	Procentuální vyjádření
Kolorektum	C 18 – C 21	79,09	100 %	38,15	100 %
Tlusté střevo	C 18	46,84	59,23 %	21,61	56,64 %
Rektosigmoideální spojení	C 19	8,21	10,38 %	4,33	11,35 %
Konečník	C 20	22,48	28,42 %	11,47	30,07 %
Řiť a řitní kanál	C 21	1,56	1,97 %	0,74	1,94 %

2.3 Rizikové faktory

Zhoubné nádory se řadí mezi preventabilní onemocnění, což znamená, že kromě genetických (hereditárních) predispozicí závisí na řadě vnějších (exogenních) faktorů. [5]

Mezi genetické predispozice se zahrnují v první řadě syndromy mnohotné adenomatózní polypózy (familiární adenomatózní polypóza - FAP, Gardnerův syndrom), kde je riziko maligního zvratu až 100 %, a to již ve věku 20 - 25 let. V řadě druhé jde o syndromy familiárního výskytu nepolypózních karcinomů tlustého střeva (Lynchův syndrom I. a II. typu). [2, 4, 5, 15]

K udávaným exogenním faktorům patří zejména špatné stravovací návyky a kouření. Za nežádoucí je považován nadbytečný příjem tuků, především živočišných, které obsahují vysoký obsah nasycených mastných kyselin a podporují tvorbu fekálních žlučových kyselin. Naopak bylo četnými studii prokázáno, že polynenasycené mastné kyseliny a mléčný tuk jsou v této problematice spíše protektivní. K dalším rizikovým faktorům patří častá konzumace červeného masa, nedostatek fermentabilní vlákniny, vápníku, selenu a vitaminů A, C a E. Velmi důležitý je také způsob přípravy stravy, přičemž je nevhodné smažení, pečení, grilování a obzvláště pak uzení. Zejména u karcinomů konečníku je významná rizikovost kouření a nadměrného požívání alkoholu. [2, 4, 5]

Kromě životního stylu jedince je velmi důležité zmínit věkový faktor. Od padesátého roku života pravděpodobnost vzniku zhoubného novotvaru kolorekta rapidně roste a dá se říci, že téměř exponenciálně. Existují i rozdíly v anatomickém umístění zhoubných novotvarů u muže a ženy. U mužů jsou nádory častěji diagnostikovány v oblasti rekta, zatímco u žen se jedná spíše o oblast pravého tračníku. [2, 5]

Další velmi rizikovou skupinou jsou pacienti trpící tzv. predisponujícími střevními změnami. Za tyto predisponující změny se považují dysplastické léze, ulcerózní kolitida a Crohnova choroba. U dysplastických lézí závisí riziko maligního zvratu na histologické skladbě a velikosti polypů, obecně se však maligní zvrát uvádí u 30 - 50 % pacientů. Větší pravděpodobnost kancerogeneze je u široce přisedlých vilózních adenomů o velikosti nejméně 4 cm. Adenomy s nižší tendencí kancerogeneze jsou tubulovilózní a tubulární. U pacientů s diagnostikovanou ulcerózní kolitidou je maligní zvrát poměrně častý. Je ale důležité zmínit, že pravděpodobnost stoupá s délkou trvání kolitidy. Méně často, než u ulcerózní kolitidy nastává zvrát v malignitu u pacientů trpících Crohnovou chorobou. Zhoubné novotvary vznikají obvykle v postižené části střeva nebo v jizvě po předchozí operaci. [2, 5]

2.4 Screening

Největší šance na úplné uzdravení má pacient při včasné diagnostice a podchycení nádoru v raném stádiu. Významnou komplikací však je, že karcinom může růst řadu let, aniž by pacient pociťoval jakékoliv potíže. V této době může být odhalen buď pravidelným screeningem, nebo náhodně při vyšetření jiného onemocnění. [16]

Časný karcinom může způsobovat nepatrné krvácení do stolice, které nemusí být zrakem vůbec pozorovatelné. Ovšem i toto malé množství krve lze zjistit při použití testu na skryté tzv. okultní

krvácení (TOKS). Testování je nenáročné a může jej provádět praktický lékař nebo si jej může kdokoli zakoupit v lékárně a otestovat se sám. Test na okultní krvácení by měl být prováděn po ročních intervalech u osob ve věku 50 - 54 let. Je nutné otestovat tři po sobě následující stolice. Pokud je alespoň v jednom vzorku stolice prokázána přítomnost krve, jsou lékařem doporučena další vyšetření, obvykle kolonoskopie. Osoby starší 55 let mohou buď pokračovat v testování na okultní krvácení do stolice, nebo mohou využít primární screeningovou kolonoskopii, kterou stačí podstoupit jedenkrát za 10 let. Při této metodě je důkladně prohlédnut konečník i celé střevo. Kolonoskop umožňuje také odběr tkání, které jsou následně odeslány na histologické vyšetření. Kolonoskopem je také možno provést preventivní ablaci polypů. Důvodů krvácení do stolice může být však více, například se může jednat o hemeroidy, praskliny v oblasti rekta nebo zánětlivá onemocnění. Včasné zjištění skrytého krvácení do stolice zachytí nádorové bujení v 17 % případů. Kolonoskopie však odhalí nádor ve 100 % případů. Screeningová kolonoskopie je v České republice využívána jako alternativa k testu na okultní krvácení od roku 2009. [6, 16]

2.5 Klinické příznaky

U kolorektálních karcinomů se střední doubling-time (čas, který je potřebný ke zdvojnásobení objemu tumoru) udává kolem 130 dní. Z tohoto faktu vyplívá, že přibližně 5 let může nádor růst bezpříznakově. V této době může být nádor odhalen buď screeningem, nebo náhodným vyšetřením (viz výše). Nejčastějším příznakem kolorektálního karcinomu je zjištění obsahu červené krve ve stolici. V závislosti na lokalitě tumoru může být krvácení sotva postřehnutelné nebo velmi silné. Pokud je tumor uložen v distální části kolonu nebo v rektu, je krvácení většinou okem rozpoznatelné, protože se nachází na povrchu stolice. Ve větší míře se ale jedná o proximálně uložený tumor, kdy je krev smíchaná se stolicí a není tedy okem rozeznatelná. V případě masivního krvácení se u pacienta může objevit sekundární hypochromní anémie. Přítomny mohou být také tenezmy (nucení na stolici, které není doprovázeno uspokojivým vyprázdněním, odchází jen malé množství stolice nebo hlenu s krví a často se opakuje), střídání obstipace a průjmů nebo stužkovitá stolice. Je také oslaben tonus svěrače, tudíž může docházet k neočekávanému odchodu stolice s odchodem plynu. K dalším klinickým příznakům, zvláště u pokročilého onemocnění, patří rektovaginální nebo rektovezikální píštěle, ileus a peritonitida u perforace střeva. Jako u jiných závažných onemocnění se i zde objevují tzv. systémové příznaky jako je stálý pocit únavy, slabosti, nechutenství a váhový úbytek. [4, 7]

Velmi často bývá fyzikální nález v normálních mezích, a to obzvláště v případě, kdy se jedná o asymptomatické stádium. Nálezy s výraznějšími symptomy se objevují až u pokročilejších stavů.

V případě, že zatím nedošlo k obstrukci, bolestivost nemusí být přítomna ani u rozsáhlejšího tumoru. V pozdějších stádiích nemoci je možné pozorovat zvětšená a ztuhlá játra, ikterus a zvětšenou slezinu. [4, 7]

2.6 Histologie a způsoby šíření nádoru

Pro správnou diagnostiku a posléze i léčbu je zásadní histologické vyšetření. To spočívá v bioptickém odběru určité tkáně lékařem. Tento histologický materiál se posuzuje podle vzhledu a makroskopického vzrůstu tumoru. Podle formy se kolorektální nádory dělí na polypózní, ulcerózní a difúzní. Z histologického hlediska vznikají nádory kolorekta z 90 % na sliznici a jsou tedy označovány jako adenokarcinomy. Zbylé nádory se histologicky označují jako spinocelulární karcinomy, melanomy, malobuněčné karcinomy, sarkomy, lymfomy a karcinoidy. Podle stupně odlišnosti postiženého místa od normální sliznice je možné určit biologické chování nádoru. Karcinomy jsou klasifikovány podle morfologické odlišnosti jednotlivých buněk, jsou tedy označovány jako dobře, středně a špatně diferencované. Je také možné označit karcinom jako nediferencovaný, a to v případě, že postižené buňky vůbec nepřipomínají buňky sliznice. Takový nález má samozřejmě nejhorší prognózu. [2, 7]

2.6.1 Histologické rozdělení podle WHO

2.6.1.1 Tubulární adenokarcinom

Jedná se o maligní nádor vzniklý ze žlázového epitelu. Vyznačuje se infiltrací přes lamina muscularis mucosae do submukózy nebo do ostatních částí střeva. Lokalizován je nejčastěji v oblasti tračníku a rekta, z 50 - 60 % se jedná o rektosigmoideální umístění. [2]

2.6.1.2 Mucinózní adenokarcinom

Tento typ nádoru je alespoň z jedné poloviny složen z mucinu - hleny, který je extracelulárně vyměšován do lumina žláz. Postupně ničené žlázové tubuly umožňují pronikání hleny do stromatu a disekci (= oddělení podle přirozené struktury) vrstvy střevní stěny. Mucin tak usnadňuje šíření trsů nádorových buněk dále do těla. [2]

2.6.1.3 Karcinom z prstencových buněk

Obsahuje více jak polovinu izolovaných nádorových buněk, které tvarem připomínají pečetní prsten. Tento tvar je způsobený mucinem naplněnou vakuolou, která vytlačuje jádro k okraji buňky. V tlustém střevě je tento typ karcinomu ojedinělý. Jeho přítomnost však značí přímé

nebo metastatické šíření onemocnění z jiného orgánu, nejpravděpodobněji se jedná o karcinom žaludku. [2]

2.6.1.4 Adenoskvamózní karcinom

U tohoto typu nádoru jde o kombinaci dlaždicového a žlázového charakteru. Jeho výskyt je lokalizován především do distální části tlustého střeva. [2]

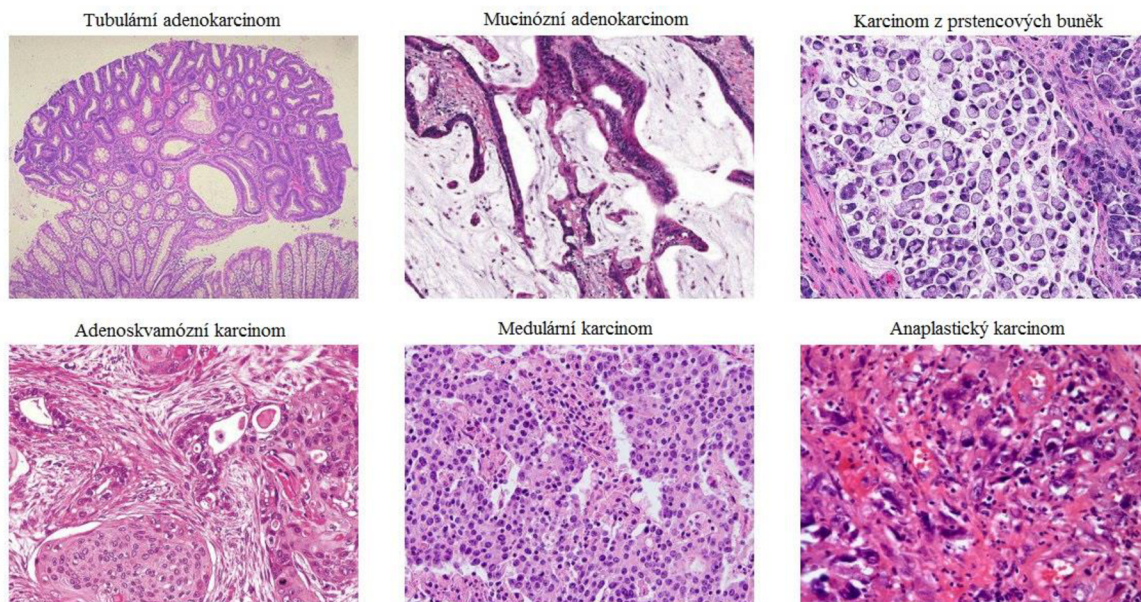
2.6.1.5 Medulární karcinom

Je nápadný obsahem solidních ložisek větších nádorových buněk, které mají nápadná jádra a vyčnívající jadérka. Obvyklá je infiltrace karcinomu hojně se vyskytujícími lymfocyty. Prognóza pro pacienta je poměrně příznivá navzdory obvyklé nediferenciaci tumoru. [2]

2.6.1.6 Anaplastický karcinom

Anaplastický neboli nediferencovaný maligní epitelový nádor je bez jakéhokoliv ohraničení. Vyznačuje se především solidním a vysoce difúzním šířením. Prokázání tohoto typu nádoru je tedy velmi složité. [2]

Obr. 3.: Mikroskopické obrazy různých histologických typů kolorektálního karcinomu
[26, 27, 28, 29, 30, 31]



2.6.2 Způsoby šíření nádoru

2.6.2.1 Přímé šíření

Jde o postupné šíření do vnějších vrstev stěny střeva. S ohledem na svoji anatomickou lokalizaci se může karcinom šířit jak vertikálně, tak horizontálně. Nádor rekta v pokročilém stádiu tedy v naprosté většině případů infiltruje do okolních struktur pánve, avšak k šíření do peritonea nemá fyziologicky přímý postup. Naopak přímo do peritoneální dutiny může postupovat karcinom tračníku. [2]

2.6.2.2 Lymfogenní šíření

Šíření skrze lymfatické cesty je nejběžnější formou. I když jsou lymfatické cévy přítomny, jak ve vrstvě submukózy, tak ve sliznici kolorekta, metastazování nádoru lymfatickým řečištěm začíná až po rozšíření nádoru do submukózy. [2]

2.6.2.3 Hematogenní šíření

U nádorů rekta se uskutečňuje přes ilickou (hypogastrickou) a dolní dutou žílu, které fyziologickou cestou mohou přenést postižené buňky nejčastěji do plic nebo splachnickým řečištěm do jater. Karcinomy tračníku naopak metastazují nejčastěji do jater prostřednictvím portální žíly. [2]

2.6.2.4 Intraperitoneální šíření

Jedná se o tzv. karcinózu peritonea, kdy nádor infiltruje skrze střevní serózu do peritoneální oblasti. [2]

2.6.2.5 Intraluminární šíření

Probíhá šířením postižených buněk z proximální části střeva spolu s chymem dále do distální části. Nejnáchylnější jsou různé anastomózy a patologické nerovnosti na střevní stěně. [2]

2.7 Diagnostika

Co nejpřesnější diagnostika je první podmínkou pro určení adekvátní léčby. K rozhodnutí o nejvhodnější terapii je nutné znát přesnou lokalizaci a rozsah tumoru, případné postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. U tumorů rekta je dále nezbytné určit hloubku penetrace nádoru, tedy potenciální cirkumferenční resekcční okraj (CRM) - v případě infiltrace do perirektální tukové tkáně a možné zasažení mezorektální fascie (MRF). Pro adekvátní strategii onkologické léčby je důležité i přesné určení vzdálenosti kaudálního okraje tumoru

od anokutánního přechodu. V závislosti na využití různých diagnostických metod se mohou hodnoty vzdáleností lišit. [8, 17]

Tab. 3.: Určení vzdálenosti nádoru od anu v závislosti na použité diagnostické metodě
[8]

Lokalizace nádoru	Rektoskopie - rigidní i flexibilní	Magnetická rezonance
Dolní rektum	do 5 cm	do 4 cm
Střední rektum	od 5 do 10 cm	od 4 do 10 cm
Horní rektum	od 10 do 15 cm	od 8 do 12 cm
Referenční bod měření	Anální okraj	Anorektální junkce

2.7.1 Digitální vyšetření

Primární diagnostickou metodou je digitální vyšetření (per rektum). Toto vyšetření se řadí mezi rychlé, levné a vysoce efektivní metody. Hodnotí se jakékoliv patologické nerovnosti rekta, tonus análních svěračů, rektální sliznice, přítomnost tumorózních útvarů a náplň rekta. U žen bývá často tato diagnostická metoda kombinována s gynekologickým vyšetřením (per vaginam). Celkově by tato metoda měla být pro pacienta bezbolestná. [8, 9]

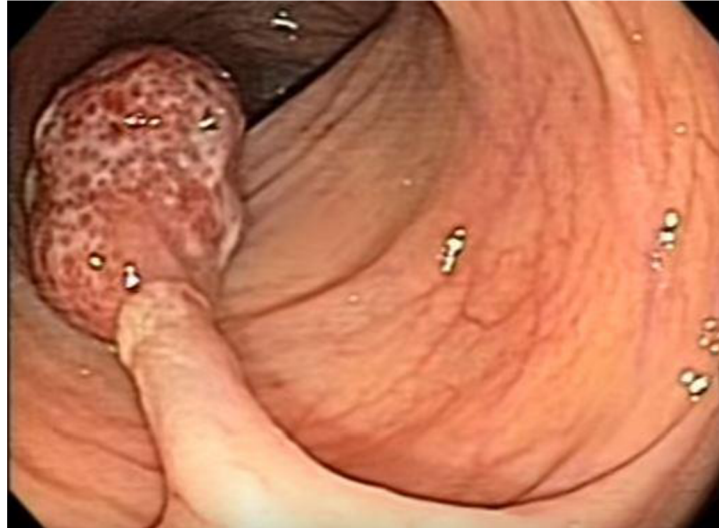
2.7.2 Endoskopie

Další přínosnou diagnostickou i terapeutickou metodou je endoskopie. Podle vyšetřované oblasti je možné provádět endoskopii rigidním (neohebným) nebo flexibilním (ohebným) endoskopem. Nejčastěji je využívána kolonoskopie, a pokud lékař usoudí, že postačí pouze parciální vyšetření, přichází na řadu sigmoideoskopie či rektoskopie. Kolonoskopie bývá lékařem doporučena při neobjasněné dyspeptické nebo abdominální symptomatologii, při podezřelém radiologickém nebo sonografickém nálezů. Dále je kolonoskopie indikována, pokud bylo u pacienta zjištěno okultní či manifestní krvácení do stolice, nebo když pacient trpí neobjasněnou anémií z chronických střevních ztrát. Doplnění totální kolonoskopie je také indikováno při zjištění karcinomu v rektální či sigmoideální části trávicího traktu k vyloučení synchronního nálezů. Jedinou absolutní kontraindikací kolonoskopie je perforační peritonitida. [5, 8]

Důležitou roli zde hraje i možnost bioptického odběru tkání k histologickému vyšetření. Terapeutickou metodou může být endoskopie v případě polypektomie, kdy je novotvar odstraněn

polypektomickou kličkou. Ta na základě průtoku elektrického proudu nádor odřízne. Elektrickým proudem je zároveň zajištěna krevní koagulace v místě odstranění polypu. [8, 9, 18]

Obr. 4.: Zobrazení polypu pomocí endoskopie [32]



2.7.3 Počítačová tomografie

Při diagnostice kolorektálního karcinomu se dále pokračuje k provedení CT snímků břicha a pánve. Celý tračník se až po rektosigmoideum zobrazí jako tubulární útvar. Tímto se detailně zobrazí stěvní stěna, okolní orgány a případně zvětšené mízní uzliny. Počítačová tomografie je také schopná odhalit přítomnost metastáz mimo oblast malé pánve. K lepšímu dobarvení nejasných struktur je možné při vyšetření aplikovat jodovou kontrastní látku přímo do rekta. Existuje zde i možnost bioptického odběru tkání pod CT kontrolou, především z jaterních ložisek. [8, 9]

Je třeba též zmínit virtuální endoskopii tlustého střeva. Ta je využívána k diagnostikování pacientů, kteří odmítají klasickou kolonoskopii nebo je její provedení jistým rizikem. Jedná se o virtuální zpracování obrazu z CT či MR a vykreslení lumen tračníku. Je logické, že při této metodě je nemožné provést biopsii nebo polypektomii. [8, 9]

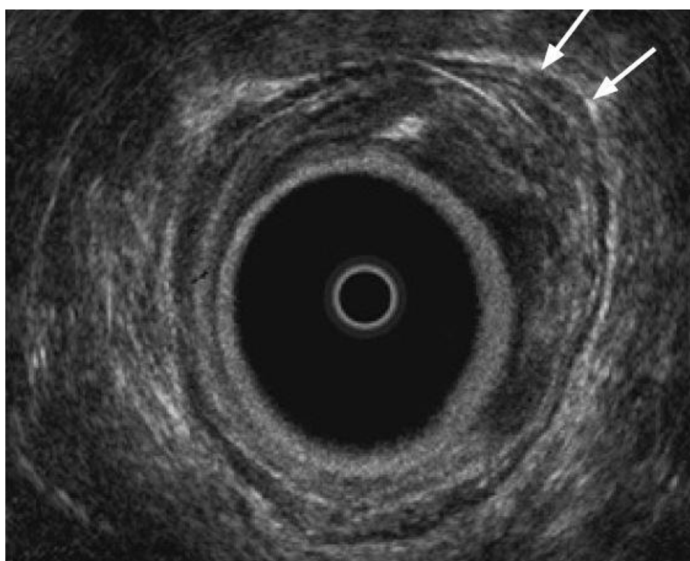
Obr. 5.: **Karcinom rekta zobrazený pomocí CT [33]**



2.7.4 Transrektální ultrasonografie

Transrektální ultrasonografie neboli TRUS je jednou z diagnostických metod, které jsou schopné velmi přesně určit rozsah tumorózního šíření. Z důvodu lepší dostupnosti rigidních sond se TRUS nejvíce využívá pro hodnocení karcinomů lokalizovaných v oblasti rekta nebo rektosigmoidea, zde je ovšem vhodnější metodou magnetická rezonance. TRUS je vhodná zejména k co nejpřesnějšímu určení T stádia. S výjimkou neobturujících a nízko uložených nádorů konečníku však není vhodná pro hodnocení rozsáhlejších tumorů v T3 a T4 stádiu. Poměrně často tato metoda také selhává v rozlišení klinického stádia T2 a brzkého T3, kdy jsou výsledky většinou nadhodnoceny. [8, 9]

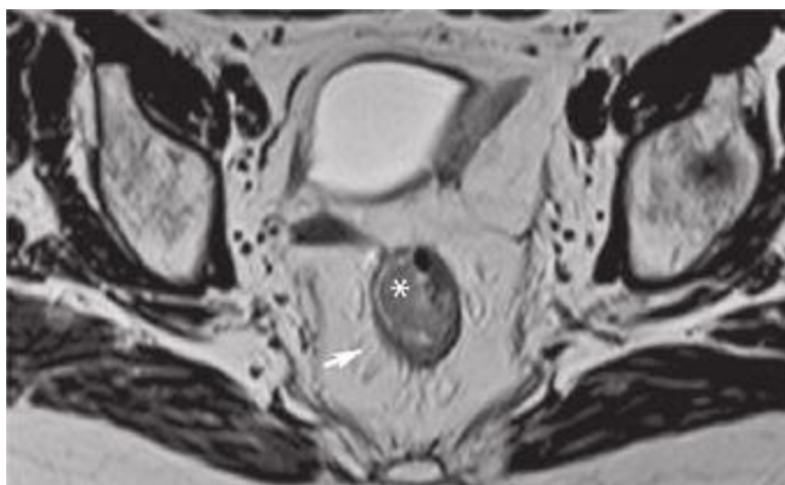
Obr. 6.: **Karcinom rekta zobrazený pomocí TRUS [34]**



2.7.5 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance - MR se stejně jako TRUS využívá k posouzení rozsahu šíření nádoru do okolních struktur. Při srovnání magnetické rezonance a počítačové tomografie se v tomto ohledu nevyskytují žádné markantní rozdíly. U magnetické rezonance se jedná pouze o mírně přesnější stanovení hloubky infiltrace tumoru do stěny rektu. Podobně jako TRUS selhává relativně často i MR u rozlišování mezi klinickým stádiem T2 a časným T3. Při hodnocení uzlinového postižení je MR specificky i senzitivně v podstatě stejná jako TRUS. MR ale dokáže rozpoznat lymfatické uzliny uvnitř i vně mezorekta, a to i v přítomnosti stenozy tumoru. MR je prakticky využívána pouze při posuzování nádorů rektu. K zobrazení expanzivních lézí v oblasti tlustého střeva není rutinně využívána. [2, 8, 9]

Obr. 7.: Karcinom rektu zobrazený pomocí MR [35]



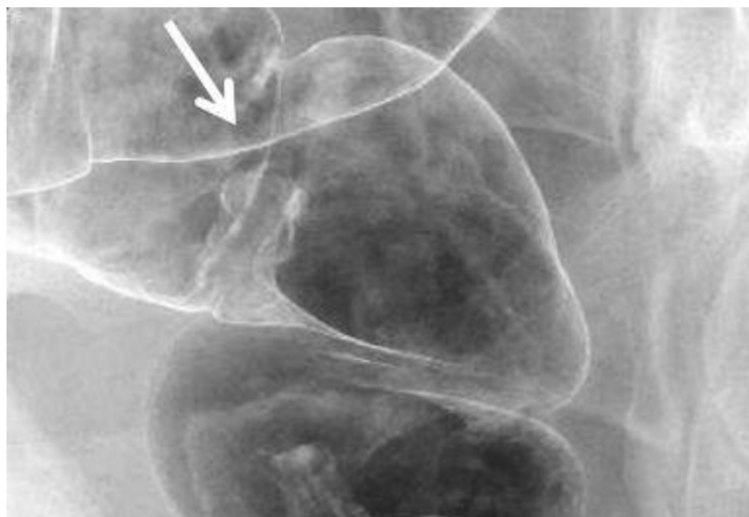
2.7.6 Doplnující vyšetření

Ke zhotovení kvalitní a přínosné diagnostiky je zapotřebí provést ještě další vyšetření. Mezi taková se řadí především RTG plic, přičemž v závažnějších případech je přínosnější CT plic a mediastina. U pacientů s pokročilým nádorem je vhodné doplnění o urologické vyšetření a u žen je náležité provést i gynekologické vyšetření. Nutné je též vyhotovit hematologické a biochemické vyšetření. Důležitými ukazateli jsou tzv. tumor markery, kdy jejich zvýšená koncentrace v těle může poukazovat na přítomnost nádoru. U karcinomu rektu se primárně posuzuje hodnota CEA, tedy karcinoembrionálního antigenu a Ca19-9. [5, 8, 19]

Existuje možnost provedení tzv. irigografie, která může být jednoduše kontrastní nebo dvoukontrastní. Jednoduše kontrastní způsob vyšetření se provádí pouze výjimečně u nespolupracujících pacientů nebo v naléhavých případech, kdy není možné čekat na vyprázdnění

střeva vyšetřovaného. Při dvoukontrastní irigografii musí dotyčný dbát na důkladné vyprázdnění tračníku. U obou způsobů vyšetření je využívána baryová suspenze, jen u dvoukontrastní irigografie se společně s baryem plní střevo pacienta navíc vzduchem. Primárním přínosem vyšetření je schopnost zobrazení i velmi malých abnormalit. Kontraindikací k podání baryové suspenzní látky je perforace střeva, v těchto případech se používá jodová kontrastní látka. [2, 9]

Obr. 8.: Karcinom rekta zobrazený pomocí dvoukontrastní irigografie [36]



Kvůli zkvalitnění výsledků endoskopických vyšetření bylo přikročeno k novým technikám, jako je např. tetováž nebo chromodiagnostika. Jedná se o trvalé barevné označení příslušných lokalit a usnadnění jejich opětovného nálezu. Může jít např. o místa po ablaci polypů nebo různé patologické změny. [2, 9]

2.8 Staging a TNM klasifikace

Staging nádorů je vlastní stanovení rozsahu tumorózního šíření a jeho přesné určení je základem k optimální léčbě. U karcinomu tlustého střeva a rekta se hodnotí především míra penetrace stěnou střeva, možné zasažení regionálních uzlin a výskyt vzdálených metastáz. Ke stanovení správné diagnózy, a tím i stagingu, je využíváno mnoho již výše zmíněných vyšetřovacích metod. Po předešlé léčbě se dodatečně provádí tzv. restaging. Předoperační staging se obecně značí písmenem „c“ a definitivní pooperační staging prefixem „p“. [8, 17, 20]

Tab. 4.: Možné využití diagnostických metod k určení stadiu u karcinomu rekta [8]

Parametr	Metoda volby		
	Primární volba	Ekvivalentní metoda	Sekundární volba
Lokalizace tumoru (vzdálenost od análního okraje/anorektální junkce)	MR	Rigidní rektoskopie	Flexibilní endoskopie
T stádium:			
T1	TRUS	-	
T2	MR	TRUS	
T3	MR	TRUS	
T4	MR	TRUS (nízké rektum)	CT (střední a horní rektum)
Infiltrace svěrače	MR	TRUS	
Postižení mezorektální fascie (MRF+ nebo MRF-)	MR	CT (střední a horní rektum)	
N Stadium	MR	CT nebo TRUS	

2.8.1 TNM klasifikace

Jedná se o nejpoužívanější klasifikační systém dle klinického stádia onemocnění. Tento systém klasifikace je užíván výlučně pro karcinomy, přičemž musí být diagnóza pokaždé histologicky potvrzena. TNM klasifikace posuzuje extenzi tumoru - T, meze postižení regionální lymfatických uzlin - N a výskyt vzdálených metastáz - M. Na klinické prohlídce a vyšetřovacích metodách je založena TNM klinická klasifikace a TNM patologická, tedy pTNM klasifikace, která má základ v mikroskopickém vyšetření tkání. [2, 4, 8]

Tab. 5.: TNM klasifikace - primární tumor (T) [8]

T - primární nádor	
TX - primární nádor není možné hodnotit	
T0 - primární nádor neobjeven	
Tis - karcinom in situ: intraepiteliální nebo prorůstá do lamina propria mucosae	
T1 - nádor zasahuje do submukózy	<i>T1sm1¹⁾</i> - infiltruje do vnitřní třetiny submukózy
	<i>T1sm2¹⁾</i> - infiltruje do střední třetiny submukózy
	<i>T1sm3¹⁾</i> - infiltruje do vnější třetiny submukózy
T2 - nádor proniká do tunica muscularis propria	
T3 - nádor prostupuje do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické, popřípadě perirektální tkáně	<i>T3a²⁾</i> - nádor infiltruje do perirektální tukové tkáně v hloubce do 1 mm
	<i>T3b²⁾</i> - nádor infiltruje do perirektální tukové tkáně v hloubce od 1 do 5 mm
	<i>T3c²⁾</i> - nádor infiltruje do perirektální tukové tkáně v hloubce od 5 do 15 mm
	<i>T3d²⁾</i> - nádor infiltruje do perirektální tukové tkáně v hloubce od 15 mm dále
T4 - nádor přímo poškozují ostatní orgány nebo struktury a/nebo prorůstá do viscerálního peritonea	T4a - nádor postihuje viscerální peritoneum
	T4b - nádor přímo prorůstá do jiných orgánů či struktur

Pozn.: ¹⁾ a ²⁾ jsou přínosné subklasifikace upřesňující hloubku postižení rekta nádorovými buňkami, nejsou ovšem validovány a nejsou součástí žádné z verzí TNM klasifikace.

Tab. 6.: TNM klasifikace - nodus (N) [8]

N - regionální uzliny	
NX - regionální lymfatické uzliny nemohou být hodnoceny	
N0 - bez známek přítomnosti metastáz v regionálních lymfatických uzlinách	
N1 - metastázy přítomny v 1-3 lymfatických uzlinách	N1a - metastáza přítomna v 1 regionální lymfatické uzlině
	N1b - metastáza přítomna ve 2-3 regionálních lymfatických uzlinách
	N1c - ložisko nádoru v subseróze nebo neperitonealizované perirektální či perikolické měkké tkáni bez přítomnosti metastázy v regionální lymfatické uzlině
N2 - metastázy přítomny ve čtyřech a více lymfatických uzlinách	N2a - metastázy přítomny ve 4-6 regionálních lymfatických uzlinách
	N2b - metastázy přítomny v 7 a více regionálních lymfatických uzlinách

Pro tuto problematiku jsou důležitými regionálními uzlinami horní, střední a dolní rektální (hemoroidální), vnitřní ilické, dolní mezenterické, mezorektální (pararektální), laterální sakrální, presakrální a sakrální promontoriální (Gerotovy). Běžně by mělo histologické vyšetření vzorků z regionální lymfadenektomie obsahovat nejméně 12 mízních uzlin. [4, 8]

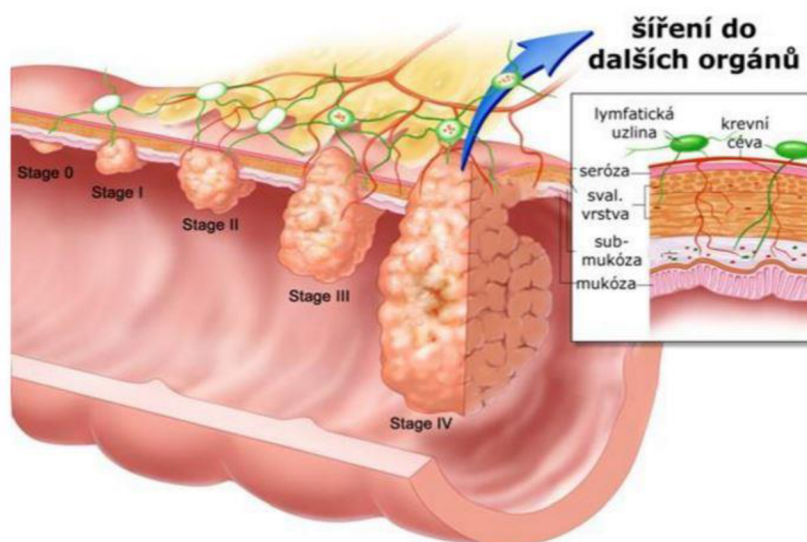
Tab. 7.: TNM klasifikace - vzdálené metastázy (M) [8]

M - vzdálené metastázy	
MX - vzdálené metastázy není možné posoudit	
M0 - vzdálené metastázy prokázány	
M1 - vzdálené metastázy byly prokázány	M1a - vzdálené metastázy byly prokázány na jednom konkrétním orgánu
	M1b - vzdálené metastázy byly prokázány na více než jednom orgánu nebo na peritoneu

Tab. 8.: Rozdělení do určitých stádií [2]

Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1,2	N0	M0
Stádium II	T3,4	N0	M0
Stádium III	TX – 4	N1,2	M0
Stádium IV	TX - 4	NX – 2	M1

Obr. 9.: Nádory v oblasti kolorekta ve stádiích 0 – IV [37]



2.8.2 Rozdělení dle Dukese

Za velmi využívaný třídící systém se považuje i Dukeseva klasifikace, i když dnes se od jejího používání spíše upouští. Podle ní je možné karcinom charakterizovat ve čtyřech stupních písmeny A- D. Na základě TNM systému a Dukesevy klasifikace je toto onemocnění dále možno rozdělit do čtyř klinických stádií. Tato stádia jsou diferencována způsobem léčby i prognózou. [2, 8]

2.9 Léčebná strategie u karcinomu rekta

Správně zvoleným způsobem léčby by se mělo docílit odstranění nebo alespoň minimalizace tumoru. Cílem léčby je také zamezení, nebo alespoň maximálního omezení, vzniku reziduální choroby. Při léčbě se co nejvíce dbá na udržení kvality života pacienta. Je tedy cílem maximálně

zachovat funkci svěrače a omezit akutní i pozdní vedlejší nežádoucí účinky terapie. Účelně je možné tumory rektu rozdělit do čtyř skupin: velmi časně, časně, pokročilejší a lokálně pokročilé. [8, 17]

2.9.1 Principy léčby karcinomu rektu

Základní podmínkou úspěchu v léčbě pacientů s karcinomem rektu je došetření a následná terapie na pracovištích s odborným personálem s dostatečnou praxí v oboru. Upřednostňována jsou tedy Komplexní onkologická centra (KOC). Na samotné strategii léčby by se měli shodnout členové multidisciplinárního týmu na základě provedených diagnostických vyšetření. [8]

K rozhodnutí o optimální léčebné strategii je přínosné rozdělení tumorů rektu do čtyř skupin:

1. **Velmi časně tumory:** cT1 sm1/2
2. **Časně tumory:** tumory nacházející se v horní nebo střední části konečníku rozsáhlejší než cT1 sm2 – cT2 nebo cT3a/b, MRF- (mezorektální fascie nepostižena) a cN0
3. **Středně pokročilé tumory:** tumory nacházející se v horní nebo střední části konečníku rozsáhlejší než cT3b a MRF - nebo cT4 s prorůstáním omezeným jen na musculus levator ani; u tumorů lokalizovaných v dolní části rektu rozsáhlejší než cT3a/b a MRF- a cN0
4. **Lokálně pokročilé tumory:** cT3 MRF+ (mezorektální fascie postižena), cT4, s pozitivními lymfatickými uzlinami v pánvi

Toto rozdělení se doporučuje především u pacientů s tumory lokalizovanými ve střední a dolní části rektu přibližně do 10 cm od análního okraje. Léčebná terapie tumorů lokalizovaných nad 10 cm od anu se principiálně blíží spíše léčbě karcinomu sigmoidea. Výjimku tvoří tumory přímo postihující přilehlé pánevní struktury a orgány nebo peritoneální ohbí. [8]

2.9.1.1 Chirurgická léčba

Radikální chirurgický zákrok je samotným základem v léčbě nádoru konečníku. V praxi se uplatňuje množství chirurgických technik, které jsou voleny na základě rozsahu a lokalizace postižení rektu. Při podchycení tumoru ve velmi časném stádiu se může jednat pouze o lokální zákrok operačním rektoskopem, bez nutnosti břišní operace. Naproti tomu u pokročilých nádorů musí být přikročeno k operacím razantnějšího typu. Jak je již výše zmíněno, i při chirurgické léčbě se vždy volí postup, který co nejvíce zachová budoucí funkci svěrače. [4, 8]

2.9.1.1.1 Typy chirurgických zákroků

Nejvíce využívanou operační metodou je resekce se zachováním sfinkteru (nízká přední resekce, LAR, uLAR). V případě lokalizace tumoru pouze v mukózní a submukózní vrstvě stěny rekta (Tis a T1 stádia) se nejčastěji přistupuje k lokální excizi, ideálně operačním rektoskopem. Při zvolení tohoto postupu se standardně provádí transanální endoskopická mikrochirurgie (TEM). U ostatních tumorů rekta, tedy nad T1 stádium výše, kde se jedná už i o postižení svaloviny, se běžně provádí totální mezorektální excize (TME). Při této metodě se odstraňuje všechen mezorektální tuk s veškerými lymfatickými uzlinami. TME se praktikuje u pacientů s nádorem lokalizovaným v dolní nebo střední třetině rekta. Pokud je tumor lokalizován v horní třetině rekta je možné provést pouze parciální mezorektální excizi. V případě infiltrace nádoru do anorektálního přechodu a análního svěrače, je přikročeno k abdominoperineální resekcii (APR, resekce podle Milese). Tato metoda se také často uplatňuje jako „salvage terapie“ (záchranná terapie) v případě recidivy. [4, 8, 17]

2.9.1.1.2 Načasování chirurgického zákroku

Načasování (timing) operace se určuje podle způsobu případné předoperační léčby. Při předchozí indikaci krátkodobé neoadjuvantní radioterapie (akcelerovaný režim - 5 x 5 Gy) se operace obvykle plánuje na 7. - 9. den po zahájení radioterapie, odstup mezi ozařováním a operací je tedy 2 - 4 dny. V případě dlouhodobé (normofrakcionované) chemoradioterapie se obecně dodržuje odstup 6 - 8 týdnů. U pacientů, kteří nemohou podstoupit normofrakcionovanou chemoradioterapii může být přikročeno k odložení operace na 6 - 8 týdnů i po absolvování akcelerovaného režimu. Tohoto postupu se využívá u pacientů starších 80 let nebo pacientů v horším celkovém stavu. [4, 8, 17]

Cílem celé léčby je nejen kompletní odstranění tumoru, ale i obnovení funkce trávicího traktu střevní anastomózou. V určitých případech, i když je operátelem vytvořená anastomóza, může být potřeba vytvoření dočasného střevního vývodu (stomie), aby bylo zajištěno příznivé hojení. Zajištění střevní pasáže stomií může být nutné také například při výrazných stenózách lumen konečníku nebo při hrozícím ileu, a to ještě před definitivním řešením tumoru. Po předchozím ověření zhojení za přibližně 2 - 3 měsíce po operaci bývá stomie odstraněna. [8, 21]

2.9.1.2 Radioterapie

Zásadní metodou při léčbě karcinomu konečníku je radioterapie. V současnosti se nejčastěji využívá v neoadjuvantním (předoperačním) nebo adjuvantním (pooperačním) podání.

Ve výjimečných případech se radioterapie indikuje u pacientů s inoperabilním nádorem s úmyslem kurativní léčby. U těchto diagnóz je však častěji využívána jako paliativní léčba. Extrakraniální stereotaktická radioterapie (SBRT nebo SABR) je velmi efektivní v léčbě inoperabilních nádorových ložisek v plicích, játrech, břišní dutině, pánvi nebo ve skeletu. SBRT je velmi dobře tolerovaná metoda s minimem vedlejších účinků. Pokud je tumor uložen dostatečně nízko, existuje zde také možnost využití brachyradioterapie (BRT). Zevní radioterapie je využívána obvykle k léčbě tumorů ležících ve vzdálenosti do 15 cm od anu. Pouze vzácně se zde uplatňuje intraoperační radioterapie. Pokud je nádor lokalizovaný výše, je léčen jako karcinom tlustého střeva, popř. sigmoidea. Výjimku tvoří pouze tumory zasahující do přilehlých pánevních struktur nebo peritoneálního ohbí. [8, 22]

2.9.1.3 Neoadjuvantní radioterapie

Po předoperační radioterapii dochází ve většině případů ke zmenšení nádoru (downsizingu) a tím i k umožnění operace, příp. ke zlepšení výsledků chirurgické léčby. Tato předoperační léčba snižuje riziko rozsevu nádorových buněk do oblasti pánve a břicha během operace. Je dále sníženo riziko lokální recidivy tumoru a zvýšená možnost zachování funkce svěrače u nízko lokalizovaných tumorů, kde hrozí ponechání trvalé stomie. Nevýhodou neoadjuvantní radioterapie je omezená znalost kompletního histopatologického stagingu tumoru. Tímto je zvýšeno riziko aplikace agresivnější léčby, která není adekvátní určitému stádiu onemocnění (overtreatmentu). [4, 7, 8]

2.9.1.3.1 Neoadjuvantní radioterapie se standardní frakcionací

Je indikována při léčbě lokálně pokročilých nádorů, při prokázání patologicky postižených lymfatických uzlin a u nízko lokalizovaných nádorů. Dále se využívá v léčbě hraničně resekabilních nebo neresekabilních tumorů, kdy je cílem redukce prvotního tumoru. Při využití standardně frakcionované předoperační radioterapie je větší šance redukce objemu nádoru (downstaging, downsizing). V mnohých případech dochází ke kompletní patologické remisi a zlepšení resekability tumoru. Dále je zde větší pravděpodobnost provedení operace s možností zachování svěrače. Standardně se aplikuje dávka 1,8 Gy (2 Gy) 5 krát týdně v celkové dávce 45 Gy (44 Gy). Standardně probíhá ozařování maximálně v rozmezí 5 týdnů. Ve většině případů je aplikováno ještě cílené ozáření (boost) na oblast nádoru v dávce 5,4 Gy (6 Gy). Operace by v tomto případě měla být provedena do 6 – 8 týdnů od ukončení radioterapie. Po uplynutí této doby se plně projeví účinek radioterapie, odezní akutní postradiační změny, ale prozatím se neobjeví chronické změny netumorózních tkání. [4, 8]

2.9.1.3.2 Neoadjuvantní radioterapie s akcelerovaným režimem

Předoperační radioterapie v akcelerovaném režimu bývá indikována u vybraných pacientů s operabilním nádorem. Většinou se jedná o pacienty vyššího věku nebo o pacienty v celkově horším stavu, např. s krvácejícím tumorem. Při využití akcelerovaného režimu nelze předpokládat downsizing, není tedy doporučován u hraničně operabilních nádorů. Hlavní výhodou zde představuje redukce možné intraoperační diseminace nádorových buněk do okolních struktur. Také je výrazně zkrácena doba léčby oproti standardizované radioterapii. Významnou nevýhodou je vyšší riziko vzniku pozdních ireverzibilních změn na orgánech lokalizovaných v oblasti pánve. Může se jednat o fibrózy močového měchýře, fibrózy velkých cév, stenózy ureterů, inkontinence a jiné. Při akcelerovaném režimu radioterapie je aplikováno 5 Gy 5 krát týdně, celkově se tedy jedná o dávku 25 Gy. Operaci je vhodné provést do 72 hodin od ukončení radioterapie, kdy se ještě plně neprojevuje akutní toxicita. U starších pacientů nebo u pacientů v horším stavu se v současnosti ukazuje úspěšnost při odložení operace o 6 – 8 týdnů po akcelerované radioterapii. Tento postup ovšem není standardní a je stále předmětem probíhajících studií. [4, 8]

2.9.1.4 Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie

V neoadjuvantní i adjuvantní léčbě karcinomu konečníku se v současnosti velmi využívá kombinace chemoterapie a radioterapie. Ze závěrů randomizovaných studií lze vyvodit, že aplikace kombinované předoperační konkomitantní chemoradioterapie napomáhá ke znatelně lepším léčebným výsledkům. Jedná se o spojení účinků lokální a systémové léčby. Užití cytostatik není přínosné pouze v systémové léčbě, ale rovněž napomáhá k zesílení účinku záření. [4, 8, 9]

Doplněním radioterapie o systémovou léčbu se míra kompletních patologických remisí mírně zvyšuje, z původních 10 % přibližně na 15 - 20 %. Downstagingu je nyní dosaženo u 50 % pacientů, z předešlých 30 %. Při užití neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie se také zvyšuje medián přežití. Negativem kombinované léčby je vyšší výskyt nežádoucích účinků. Chemoradioterapie je např. spojena s vyšší toxicitou a její medikace musí být proto vždy pečlivě zvážena. [4, 5, 8, 9]

Také u chemoradioterapie je primárním cílem zmenšení rozsahu tumoru, zlepšení jeho operability a snížení možnosti vzniku lokálních recidiv. Tato léčebná metoda bývá také zvažována u inoperabilní lokální recidivy karcinomu rekta u pacientů, u kterých prozatím nebyla provedena radioterapie. Aplikace radioterapie je frakcionovaná standardně, tedy 5 krát 1,8 Gy (2 Gy) za týden. Léčba zářením bývá ale doplněna o bolusově nebo kontinuálně aplikovaná cytostatika.

Nejvíce se využívá kontinuálně intravenózně podávaný 5-fluoruracil v 1. a 5. týdnu průběhu radioterapie (vždy 1. – 5. den). Další eventualitou je konkomitantní užívání perorálního Capecitabinu. Ten je aplikován dvakrát denně v průběhu celé radioterapie (i během víkendu). [5, 8, 9]

2.9.1.5 Adjuvantní radioterapie

Standardně frakcionované pooperační ozařování v celkové dávce 46 – 50 Gy bývá indikováno u nádorů v klinickém stádiu pT3, pT4 a při prokazatelném postižení lymfatických uzlin. Dále jsou adjuvantně ozařováni pacienti po neradikální resekci tumoru (s prokázáním pozitivních okrajů resekátu), pokud dojde k perforaci nádoru nebo v případě fixace tumoru ke stěnám pánevním či k sakru. Adjuvantní radioterapii je možné také zvažovat u karcinomů v klinickém stádiu pT2 s rizikovými faktory, kterými může být např. lymfangioinvaze a angioinvaze (prorůstání nádoru do krevních nebo mízních cév), nebo pokud se jedná o málo diferencovaný tumor (G3). Toto se týká především nízko lokalizovaných tumorů. [5, 8, 9]

Adjuvantní chemoradioterapie a chemoterapie se od neoadjuvantní (chemo)radioterapie v určitých ohledech liší. Pooperační radioterapie se obecně považuje za méně efektivní a ve výsledku dosahuje vyšší toxicity. Ta je způsobována ozářením větší části tenkého střeva, možných pooperačních srůstů nebo případných perineálních jizev po předchozí abdominoperineální resekci. Další nevýhodou je možnost radiorezistence nádorových buněk, která je způsobena hypoxií operací zasažených buněk. Naopak výhodou adjuvantní radioterapie je kompletní znalost rozsahu a histologie nádoru. Kombinace předoperační a pooperační léčby zářením nesměřuje k žádnému zlepšení a není tedy vůbec doporučována. Touto kombinací je naopak zvýšena morbidita léčby. [5, 8, 9]

Pooperační radioterapie bývá často doplňována o adjuvantní chemoterapii, která slouží ke snížení rizika vzdálených metastáz. Tímto je také zvýšena lokální kontrola a celkové přežití pacientů. K samostatné radioterapii by mělo být přistupováno pouze v mimořádných případech. Standardně se však indikuje ve formě konkomitantní léčby, která se aplikuje zpravidla s prvním a druhým cyklem nebo se třetím a čtvrtým cyklem chemoterapie. I při adjuvanci je k systémové léčbě využíván 5-fluoruracil podávaný intravenózně 1. – 5. den v intervalu 28 dní nebo Capecitabin, který se užívá ve formě tablet 2 krát denně po celou dobu trvání adjuvantní radioterapie. [5, 8, 9]

2.9.1.6 Brachyradioterapie

Brachyradioterapie s kurativním záměrem se v léčbě karcinomu rekta v rámci ČR využívá poměrně vzácně. Pokud je indikována intraluminární aplikace zářiče, jedná se ve většině případů o paliativní záměr, a to převážně u krvácejících nádorů. BRT se také velmi vzácně může uplatnit jako adjuvantní léčba. V případě jejího užití se často kombinuje se zevní radioterapií. Při BRT se nejčastěji aplikuje dávka 1 krát 10 Gy, která následuje 2 – 4 týdny po ukončené zevní radioterapii. Při té je obvykle aplikováno 25 krát 1,8 Gy. [4, 5, 8]

Indikace samostatné brachyradioterapie jako kurativní metody je omezena na přísně vybraná kritéria. Může se využívat např. u povrchových zhoubných nádorů spadajících do klinického stádia T1 nebo T2. U těchto tumorů nesmí být prokázána invaze nádorových buněk do perirektálního tuku a nesmějí být postiženy lymfatické uzliny. Dále by se mělo jednat o dobře a středně diferencované, volně pohyblivé tumory, o velikosti maximálně 3 – 5 cm a vzdálenosti do 8 - 10 cm od linea dentata. Dávkování BRT je individuální. [4, 5, 8]

2.9.1.7 Intraoperační radioterapie

V naší republice velmi ojediněle může být do léčebného plánu zahrnutá také intraoperační radioterapie. Jedná se o jednorázovou aplikaci dávky záření přímo do oblasti lůžka nádoru během operačního výkonu. Při IORT se většinou aplikuje vyšší dávka záření (8 – 15 Gy), která je poté doplněna o zevní adjuvantní radioterapii. Nejčastěji se k intraoperačnímu ozáření využívá mobilních přístrojů, které jsou schopné vyprodukovat elektronový svazek nebo ortovoltážní rentgenové záření. Možný je také převoz nemocného z operačního sálu na ozařovnu, kde dojde k ozáření lineárním urychlovačem, a následný převoz zpět na sál k dokončení chirurgického zákroku. Tento způsob IORT je ale velmi obtížný, proto se využívá pouze ve speciálních případech. [4]

IORT se využívá zejména u nádorů s vysokým rizikem lokální recidivy. Předností je zde možnost aplikace vysoké dávky záření do oblasti lůžka nádoru a současné šetření zdravých tkání. K provedení IORT je nutné speciální technické vybavení, proto se aktuálně tento druh radioterapie provádí pouze na jednom českém pracovišti, a to v Onkologickém centru J. G. Mendela v Novém Jičíně. [4, 23]

2.9.1.8 Kurativní radioterapie

O kurativní radioterapii je možné uvažovat u pacientů s diagnostikovaným lokálně pokročilým inoperabilním tumorem nebo u pacientů s individuálními kontraindikacemi k chirurgické léčbě

či při odmítnutí operace ze strany pacienta. Aplikace kurativní radioterapie může být prováděna samostatně nebo kombinovaně s chemoterapií. Bývá používán standardní frakcionační režim, a to 5 krát 1,8 - 2 Gy za týden do dávky 46 Gy na pánevní oblast plus cílené doozaření tumoru, pokud to tolerance okolních tkání dovolí, tak až do celkové dávky 60 Gy. Pokud je nutné zvýšení dávky záření, je k tomu využívána brachyradioterapie. [4, 5, 8]

2.9.1.9 Paliativní radioterapie

Podstatnou částí léčby karcinomu rekta je také paliativní ozařování. Je používáno především u pacientů v celkově špatném zdravotním stavu, s diagnostikovaným pokročilým karcinomem nebo při léčbě recidivujícího onemocnění. Pokud nelze provést chirurgické řešení, přistupuje se k paliativní radioterapii také při léčbě diseminovaného tumoru (např. do mozku, kostí nebo jater). Obecně je podstatou paliativní léčby zářením snížení bolestivosti, utlumení progresu nemoci a snaha zastavit krvácení. Většinou se při paliativní léčbě karcinomu rekta uplatňují akcelerované frakcionační režimy, např. 10 – 15 krát 3,0 Gy. Vše ale závisí na uvážení radiačního onkologa, který určí adekvátní dávku, frakcionaci i rozsah záření. [4, 8]

2.9.1.10 Léčba podle stádií

Léčebné postupy se zásadně liší na základě diagnostikovaného stádia nemoci. Jak je již výše uvedeno, tumory rekta lze rozdělit do čtyř skupin, podle toho, v jak pokročilém stádiu eventuálně v jaké lokalizaci se nacházejí. Jde o velmi časná, časná, středně pokročilá a lokálně pokročilá stádia nemoci. [4, 8]

V zásadě lze velmi zjednodušeně říci, že velmi časná a časná stádia onemocnění se primárně řeší chirurgickým zákrokem. Přičemž se velmi časná stádia dají ve speciálních případech léčit i lokální radioterapií, tedy BRT nebo kontaktním RTG. Tato alternativa by ale vždy měla být záležitostí vysoce specializovaného onkologického centra. Naopak časná stádia nemoci lze ve výjimečných případech u některých pacientů doplnit předoperačním ozařováním. To se provádí především kvůli snížení rizika lokální recidivy nádoru. Indikace záření je ale v tomto směru diskutabilní. [8]

Co se týče středně pokročilých a lokálně pokročilých stádií nemoci, vždy se jedná o kombinaci (chemo)radioterapie a chirurgické léčby. V případě nádorů ve středně pokročilém stádiu lze využít krátké neoadjuvantní radioterapie bez kombinace se systémovou léčbou. U pacientů s lokálně pokročilým nádorem se obvykle přistupuje k normofrakcionované předoperační chemoradioterapii. V obou případech pak následuje radikální chirurgický výkon, u krátkého

režimu ideálně do třech dnů od skončení ozáření a u (chemo)radioterapie po 6 – 8 týdnech od ukončení RT. [8]

2.9.1.11 Sledování pacienta po (chemo)radioterapii

Po absolvování léčby zářením a po operaci (případně doplněnou o systémovou léčbu) je velmi důležité, aby byl pacient pod lékařskou kontrolou. Na tomto sledování pacienta by se měl podílet radiační a klinický onkolog, onkologický chirurg a gastroenterolog. [8]

V případě uskutečněné předoperační radioterapie, přichází nemocný na první kontrolu po 2 – 4 týdnech od provedení chirurgického zákroku. Zde je onkologem posouzen léčebný výsledek záření, operační výkon a pooperační histologické nálezy. Pokud byl pacient léčen pooperační radioterapií, přichází na první kontrolu po 4 – 6 týdnech od ukončení poslední frakce záření. Při tomto postupu léčby jsou navíc zhodnoceny i celkové postradiační změny. Jestliže je nemocnému indikována i systémová léčba, je nutné sladit postup sledování s probíhající chemoterapií. [8]

Kontroly pacienta se obecně provádějí první 2 roky každé 3 měsíce. Následující 2 roky by měl sledovaný docházet v intervalu 6 měsíců a po uplynutí 5 let od léčby 1 krát ročně. Dále jsou v určitých intervalech prováděna kontrolní vyšetření (viz tabulka 9). Kontroly jsou ovšem vždy přizpůsobeny celkovému stavu pacienta, charakteru uplatněné radioterapie a ochotě spolupráce za strany pacienta. [8]

Tab. 9.: Doporučená vyšetření a intervaly kontrol pacientů po léčbě karcinomu rekta
[2]

Sledování pacienta	Mezidobí	Vyšetření
1. rok po chirurgickém zákroku	3 měsíce	Nádorové markery CEA, Ca 19-9
	6 měsíců	UZ jater, rektoskopie
	1 rok	RTG plic
2. rok po chirurgickém zákroku	3 měsíce	Nádorové markery CEA, Ca 19-9
	1 rok	RTG plic
	1 rok	UZ jater, rektoskopie
3. rok po chirurgickém zákroku	3 měsíce	Nádorové markery CEA, Ca 19-9
	1 rok	UZ jater, RTG plic
	2 - 3 roky	Rektoskopie
Dále	6 měsíců	Nádorové markery CEA, Ca 19-9
	1 rok	UZ jater, RTG plic
	2 - 3 roky	Rektoskopie

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 Cíl práce

Hlavním cílem praktické části mojí bakalářské práce je zhodnocení efektu léčby předoperační chemoradioterapií u pacientů s diagnostikovaným karcinomem rekta. Zde se zabývám především posouzením klinických stádií tumoru před a po zvolené radiální léčebné strategii. Mezi další cíle patří analýza věku pacientů v době stanovení diagnózy a posouzení jejich fyzického stavu. Dále je zde hodnocena četnost využití zobrazovacích metod při předoperačním imagingu, volba léčebné strategie a časové prodlevy mezi jednotlivými kroky léčby. Současně je zde také uvedeno případné doplnění o pooperační systémovou léčbu a výskyt lokálních recidiv.

3.2 Metodika práce

V praktické části práce jsem vyhodnocovala data ze souboru 55 pacientů léčených neoadjuvantní radioterapií pro karcinom rekta v letech 2010 - 2011. Veškerá použitá data byla získána z informačního systému Masarykova onkologického ústavu pod vstřícnou záštitou vedoucího mojí práce MUDr. Petra Pospíšila. V tomto souboru 55 pacientů je zastoupeno 13 žen a 42 mužů. Výrazně zde tedy převažuje zastoupení mužského pohlaví, a to přibližně v 76 % zkoumaných pacientů. V tomto vybraném období se jednalo vždy o pacienty, kteří podstoupili předoperační léčbu zářením, eventuálně v kombinaci s chemoterapií.

Vzhledem k tomu, že kolorektální karcinom je druhé nejčastější onkologické onemocnění v České republice, zastoupení pacientů s danou diagnózou je více než hojné. Co se týče karcinomu rekta, u množství pacientů bohužel není možné dohledat veškeré potřebné informace. Toto je způsobeno například přáním nemocného podstoupit část léčby v jiném nemocničním zařízení nebo jistou nespoluprací z jeho strany (např. pokud se nedostavil na plánovanou kontrolu nebo nepodstoupil určitá vyšetření).

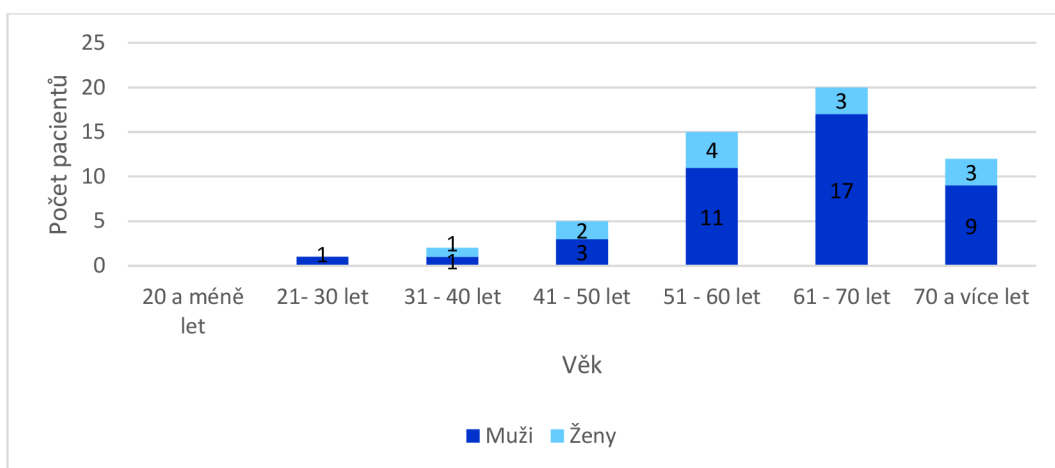
Statisticky budou zhodnocena tato data: věk pacienta v době stanovení diagnózy, doba trvání symptomů, Karnofský index pacienta, koncentrace CEA, diagnostikovaný grading onemocnění, zobrazovací metoda zvolená k předoperačnímu imagingu, zastoupení kuřáků mezi pacienty, lokalita tumoru (vzdálenost od anokutánní linie), doba od stanovení diagnózy do započetí léčby, doba trvání RT, aplikovaná dávka záření, možnost doplnění o konkomitantní CHT, uplynulá doba mezi RT a chirurgickým zákrokem, zvolený typ chirurgického zákroku, regrese tumoru dle Mandarda, radikalita chirurgického zákroku, možnost doplnění o adjuvantní CHT, výskyt

lokálních recidiv, předoperační klinická stádia a pooperační klinická stádia. K vyhodnocení dat jsou využity základní popisné statistické metody.

3.3 Výsledky

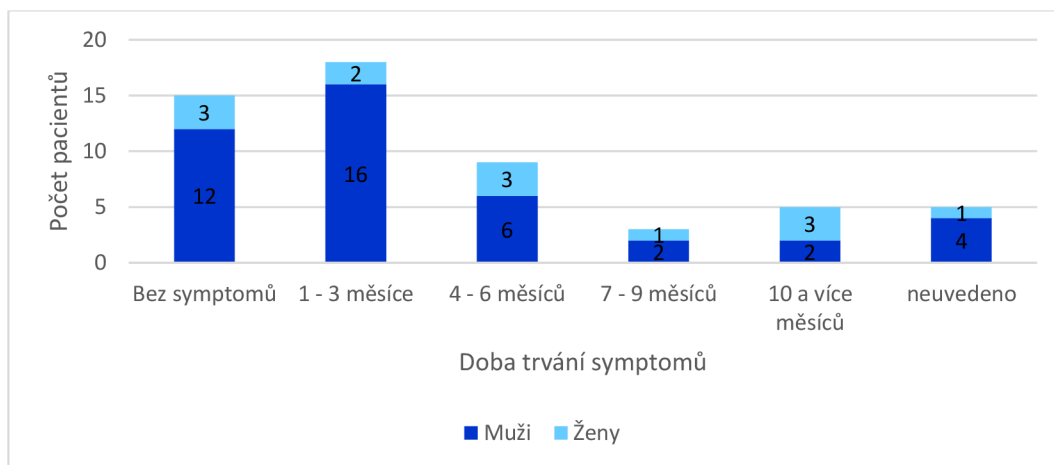
Z grafu 1 je patrné, že incidence nádorů rekta začíná průměrně stoupat po 51. roku života. Před dosažením této věkové hranice je nádor diagnostikován pouze u přibližně 15 % zkoumaného souboru pacientů. Nejvyšší četnost tohoto onemocnění je však mezi 61. a 70. rokem věku pacienta, kdy se jedná o 36 % zastoupení. Věkový medián v době stanovení diagnózy je 62 let, nejmladšímu pacientovi bylo v době podstoupení léčby 21 let a nejstaršímu bylo 79 let.

Graf 1. Věk pacientů v době stanovení diagnózy karcinomu rekta



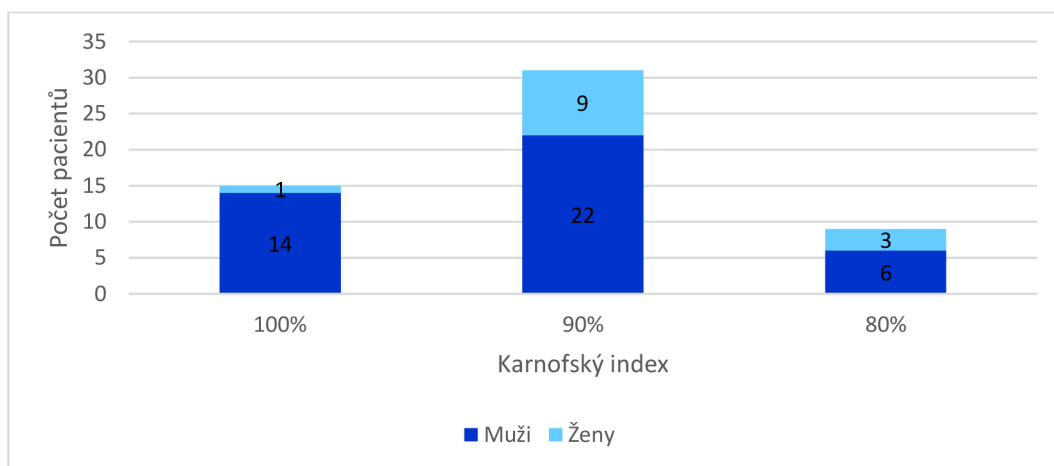
Přibližně 27 % pacientů s touto diagnózou je asymptomatických. U těchto pacientů je většinou karcinom rekta prokázán při provedení testu na okultní krvácení nebo v průběhu vyšetření s jinou nesouvisející nemocí. Ve 33 % případů přijdou pacienti k lékaři do 3 měsíců trvání symptomů. Nejčastěji byly pacienty uváděny symptomy, jako např. výrazně častější nucení na stolicí, pozorovaná krev ve stolici a/nebo střídání obstipace a průjmů. Tato informace často nebyla uvedena u pacientů odeslaných z jiných onkologických pracovišť a léčba v MOÚ se týkala jen zajištění radioterapeutické části terapie karcinomu rekta. Podrobné informace o trvání symptomů ukazuje graf 2.

Graf 2. Uvedená doba trvání symptomů



Pomocí Karnofského indexu (KI) je objektivně hodnocen celkový výkonnostní stav nemocného, kdy 100 % značí osobu v normální stavu bez známek nemoci a 0 % úmrtí. Ve zkoumaném souboru pacientů se hodnoty KI pohybovaly v úzkém rozmezí od 80 % do 100 %. V 56 % případů bylo Karnofského skóre ohodnoceno 90 %, tedy byl pacient schopen normální aktivity a vykazoval velmi málo omezujících symptomů.

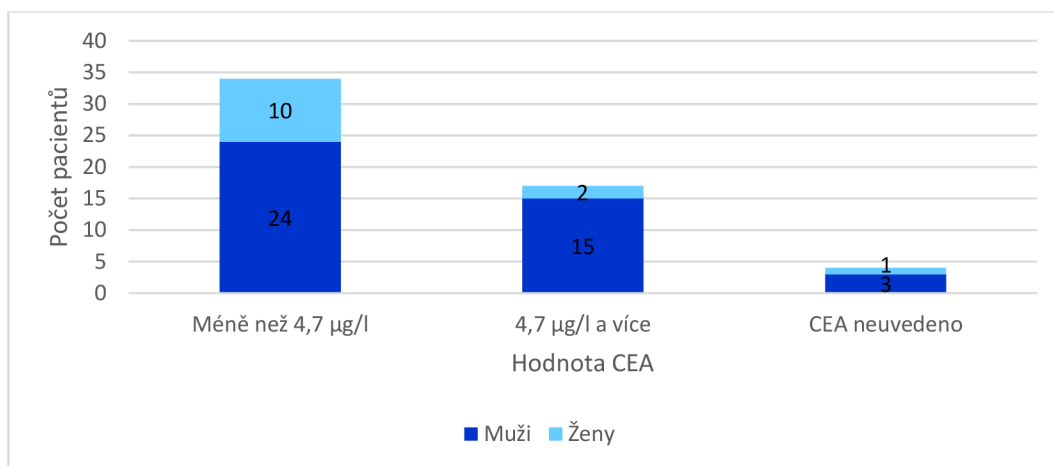
Graf 3. Karnofský index v době stanovení diagnózy



Jak je již výše zmíněno, zvýšení koncentrace karcinoembryonálního antigenu (CEA) v těle pacienta v době stanovení diagnózy může být ukazatelem nádorového bujení, často i metastatického. Tento tumor marker je spojován zejména s přítomností tumorů trávicí trubice. V některých případech ovšem nedochází ke zvýšení jeho hladiny v krvi i přes pokročilou formu onemocnění, zde je tedy CEA marker falešně negativní. Naopak v určitých případech, velmi často např. u kuřáků, může být CEA marker zvýšen, i když není přítomno výrazně pokročilé nebo

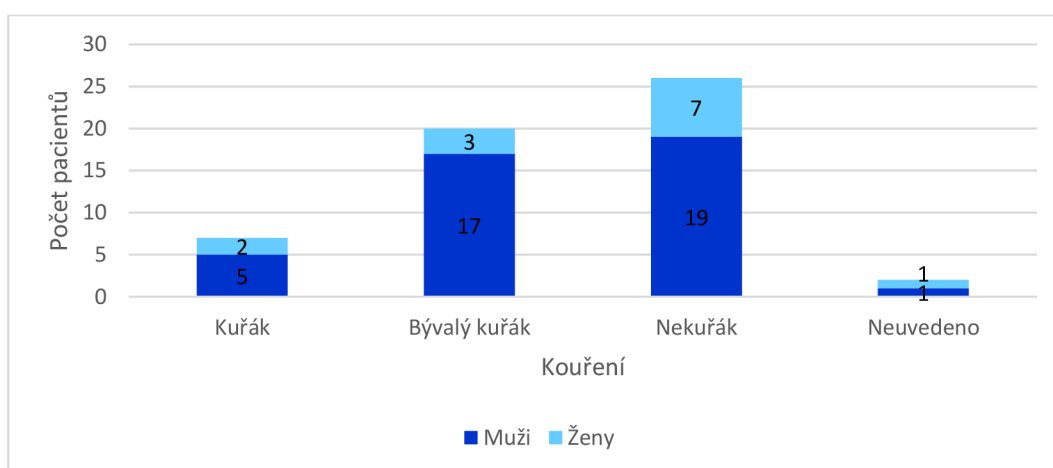
metastatické onemocnění. CEA marker je zde tedy falešně pozitivní. Ve vybrané skupině pacientů byla koncentrace CEA v normálních hodnotách (do 4,7 $\mu\text{g/l}$) u 62 % pacientů. Medián CEA před zahájením léčby byl 2,2 $\mu\text{g/l}$. Nejnižší koncentraci CEA měla v krvi žena s 0,8 $\mu\text{g/l}$ a nejvyšší muž s 417,5 $\mu\text{g/l}$.

Graf 4. Koncentrace karcinoembryonálního antigenu



Z grafu 5 vyplývá, že nejvíce jsou v tomto zkoumaném souboru pacientů zastoupeni nekuřáci, a to 47 %. Kuřáci tvoří přibližně 13 % nemocných a bývalí kuřáci 36 %. I při pohledu na v minulosti kouřící pacienty jako na kuřáky, jednalo by se o zastoupení 49 %. Poměr kuřáků a nekuřáků je tedy zcela vyrovnaný.

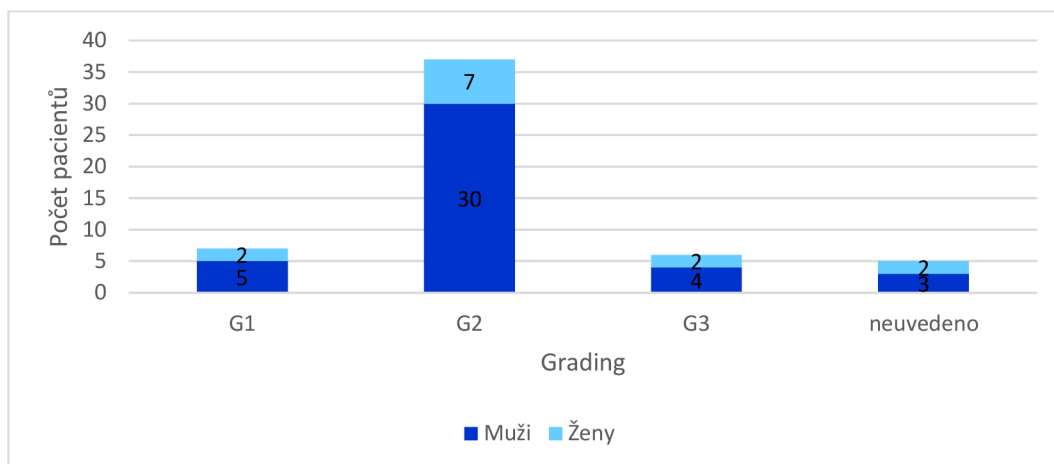
Graf 5. Podíl kuřáků mezi pacienty s diagnostikovaným karcinomem rekta



Graf 6 ukazuje, že předoperačně byl nejčastěji diagnostikován nádor stupně diferenciace G2 (histologicky středně diferencovaný nádor), a to v 67 % případů. Ve 13 % byl určen stupeň G1

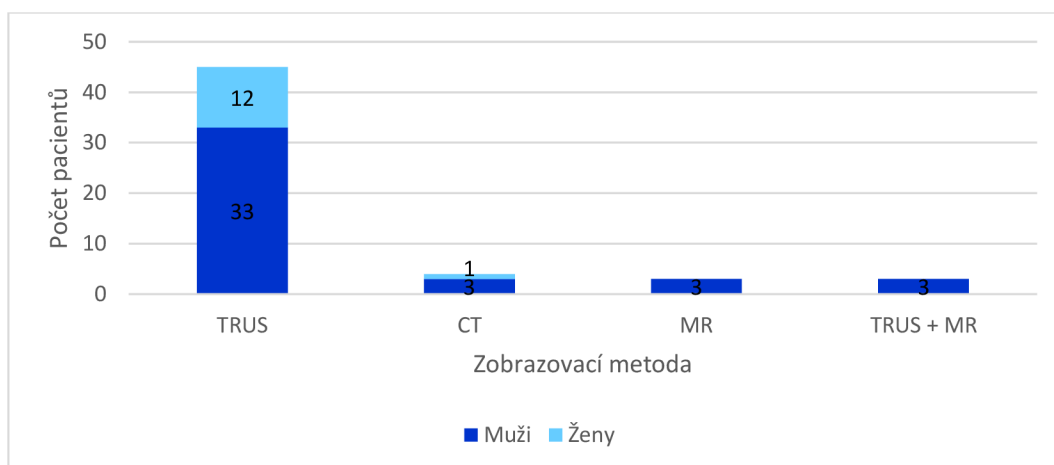
(histologicky dobře diferencovaný nádor) a v 11 % se jednalo o stupeň G3 (histologicky špatně diferencovaný nádor).

Graf 6. Diagnostikovaný grading onemocnění



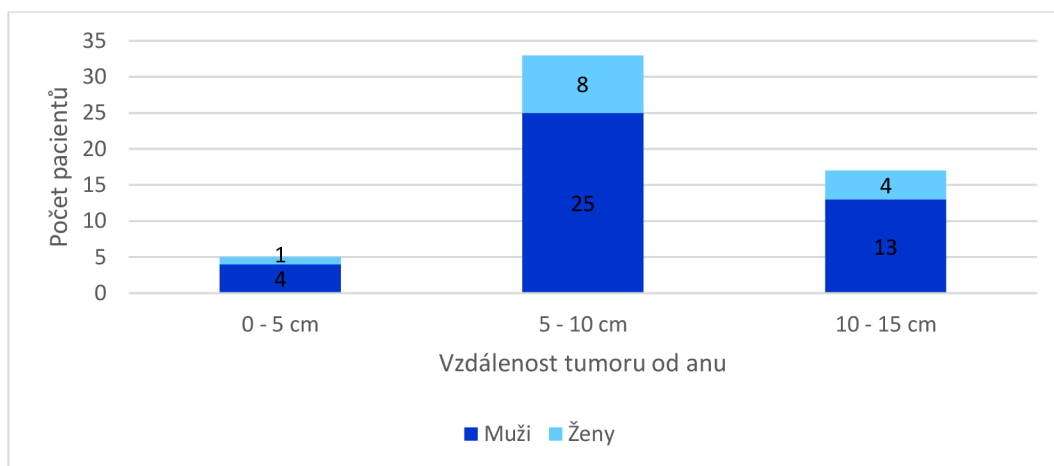
K umožnění přesné diagnostiky je nutné využít co nejuvčetnější zobrazovací metodu. Statistika ukazuje, že v daném období let 2010 – 2011 byla u naprosté většiny posuzovaných pacientů k imagingu před neoadjuvancí použita transrektální ultrasonografie. Jedná o 12 žen a 33 mužů, tedy 82 % z celkového počtu zkoumaných pacientů. U přibližně 5 % pacientů byla využita transrektální ultrasonografie v kombinaci s magnetickou rezonancí. Ve zbývajících 13 % případů byla využita pouze počítačová tomografie (8 %) nebo magnetická rezonance (5 %). Nejčastěji z důvodu nepropustné stenózy lumen trávicí trubice nebo kvůli odmítnutí vyšetření ze strany pacienta.

Graf 7. Metoda využitá k předoperačnímu imagingu



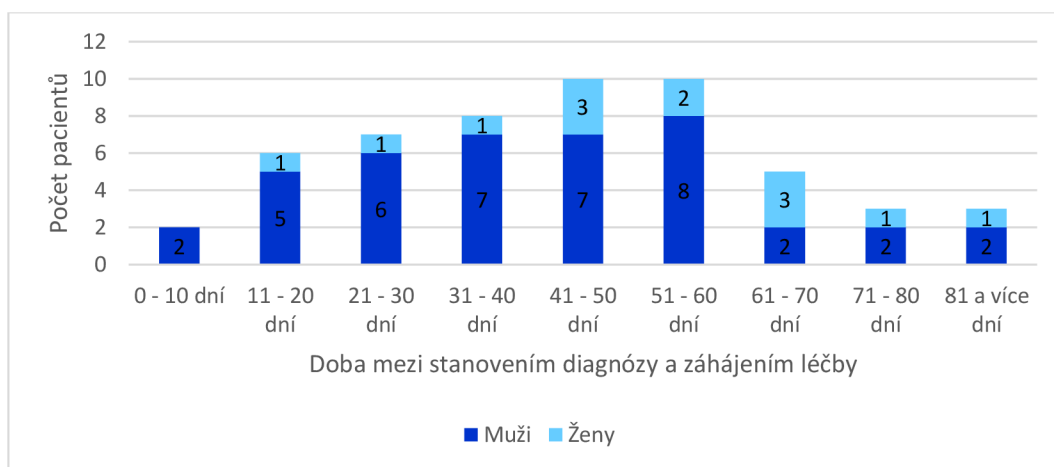
Dalším zkoumaným faktem je lokalita nádoru. Zde jsem zjistila, že nejčastěji, tedy v 60 % případů, je tumor diagnostikován mezi 5 – 10 cm od anokutánní linie. Mezi 10 – 15 cm, tedy s možným zasažením do sigmoidea, je tumor zjištěný u 31 % pacientů a v těsné blízkosti anu, tedy do 5 cm, je v 9 %. Informace jsou zaznamenány v grafu 8.

Graf 8. Lokalita tumoru



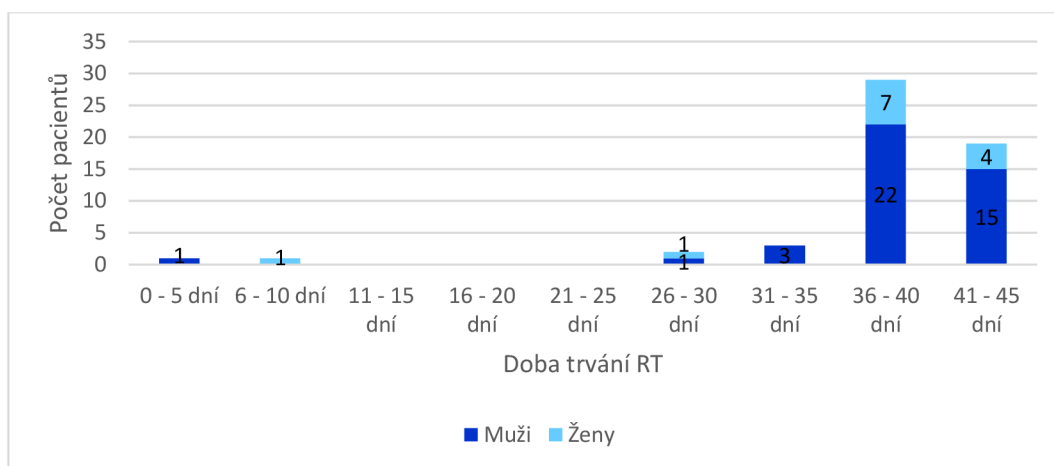
Ve většině případů uběhlo od data stanovení diagnózy do začátku léčby (chemo)radioterapií 41 - 60 dní, přesněji se jedná o 36 % souboru léčených. Do 60 dní je započato s léčbou u 80 % pacientů. Medián doby od stanovení diagnózy do započetí léčby je u zkoumaného souboru pacientů 43 dní. Nejkratší interval mezi diagnostikováním a terapií byl zaznamenán 6 dní a nejdelší 132 dní.

Graf 9. Doba od stanovení diagnózy tumoru rekta do započetí léčby (CHT)RT



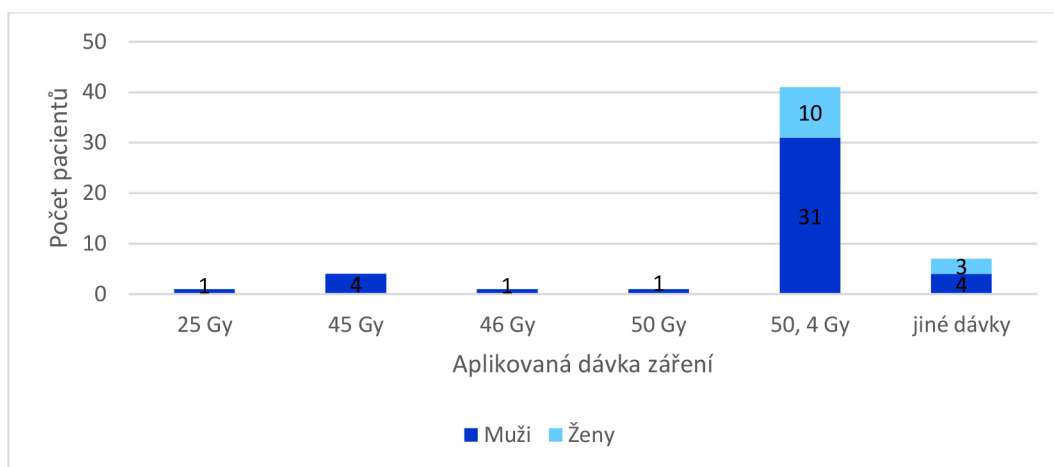
Z grafu 10 je patrné, že ve většině případů, přesněji v 88 %, trvala radioterapie v rozmezí od 36 do 45 dní. U jednoho pacienta byla indikována léčba v akcelerovaném režimu a u 8 pacientů došlo k předčasnému ukončení léčby (klasickým režimem). Nejčastějšími důvody pro nedokončení léčby byly akutní toxicita nebo výrazné zhoršení klinického stavu pacienta. Jen u 2 pacientů ze zkoumaného souboru byla kvůli toxicitě léčba významněji pozdržena nebo přerušena, tudíž došlo k nárůstu celkové doby trvání terapie. I tak u obou pacientů léčba netrvala déle než 45 dní. Medián doby trvání (CHT)RT je 39 dní, přičemž do výsledné hodnoty nejsou zahrnuta data od 1 pacienta, který byl léčen RT v akcelerovaném režimu.

Graf 10. Doba trvání (CHT)RT



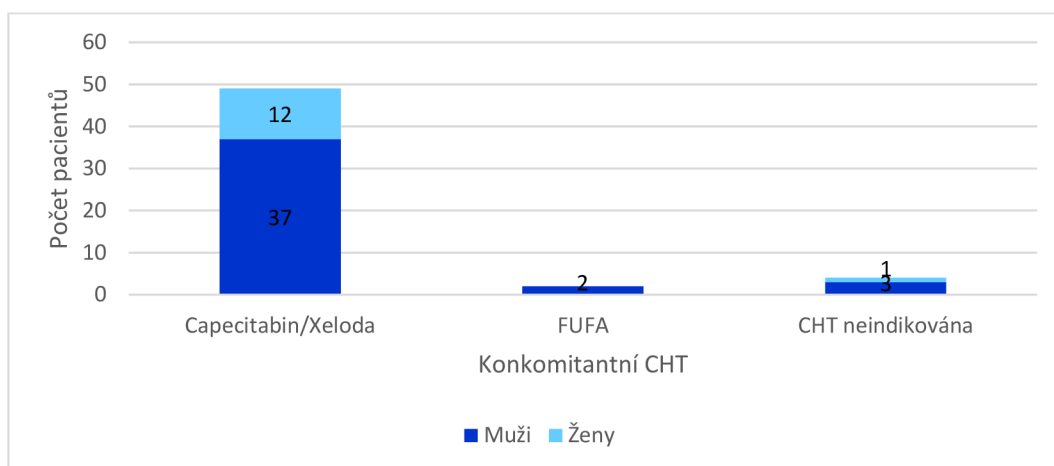
U 75 % zkoumaných pacientů byla celkově aplikovaná kompletní dávka 50,4 Gy. Jednalo se zde o aplikaci dávky 45 Gy na oblast pánve a následné dozáření na oblast nádoru v dávce 5,4 Gy. V 7 % případů byla aplikovaná dávka 45 Gy, tedy nebyl aplikován boost. Akcelerovaný režim RT byl využit pouze u jednoho pacienta, kdy byla aplikována dávka 5 x 5 Gy. Ostatní hodnoty celkové aplikované dávky jsou odlišné kvůli nedokončené terapii u 8 pacientů. Nejčastěji byla léčba předčasně ukončena z důvodu výrazného zhoršení stavu pacienta v průběhu terapie, jak již bylo uvedeno výše.

Graf 11. Celková aplikovaná dávka záření při RT



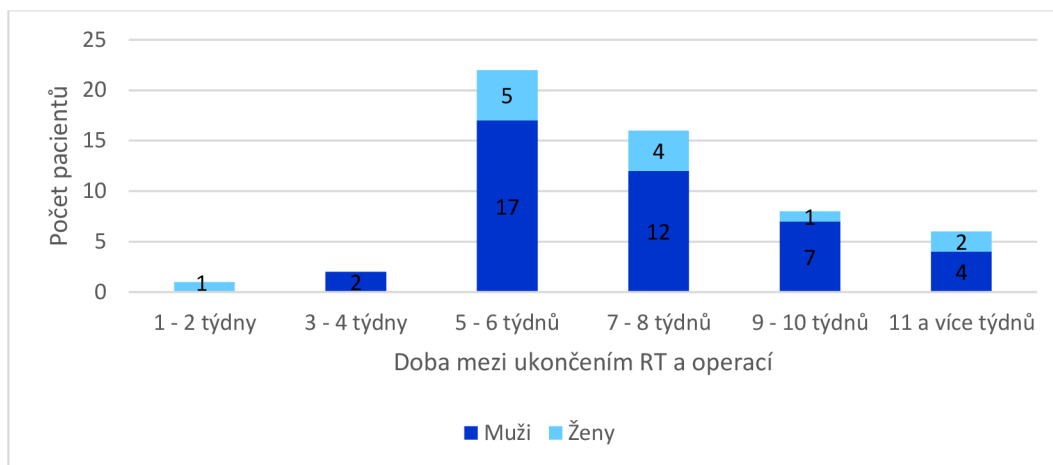
Podle znázornění v grafu 12 byla indikována konkomitantní CHT přibližně u 93 % pacientů. Z 89 % se jednalo o využití Xelody (Capecitabinu) ve formě tablet. Bolusově podávaná FUFA byla indikována pouze u 4 % posuzovaných pacientů. Konkomitantní CHT nebyla využita u 7 % pacientů ze zkoumaného souboru.

Graf 12. Neoadjuvantní konkomitantní CHT



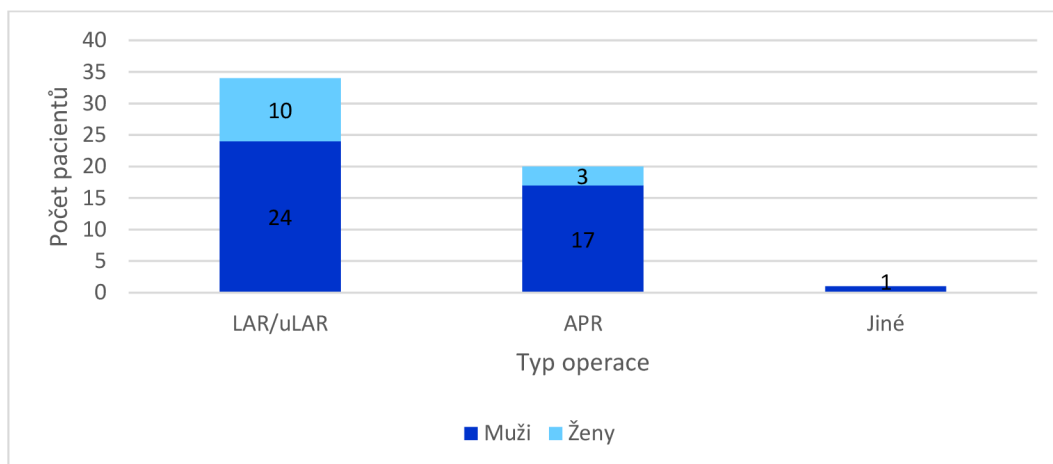
Z posuzovaného souboru pacientů je zřejmé, že mezi ukončením RT a operací uběhlo ve většině případů 5 – 8 týdnů, přesněji jde o 69 %. U 40 % pacientů byla operace naplánována s odstupem 5 – 6 týdnů po RT a u 29 % po 7 – 8 týdnech. Pouze u 5 % nemocných byl chirurgický zákrok proveden do 4 týdnů a u 26 % více než po 9 týdnech. Toto zpoždění bylo nejčastěji způsobeno zhoršením klinického stavu pacienta v průběhu RT. Medián uvedené doby mezi skončením terapie a operací je 6,7 týdnů, přičemž do výsledku opět nejsou zahrnuty informace od pacienta léčeného RT v krátkém režimu.

Graf 13. Doba mezi ukončením RT a chirurgickým zákrokem



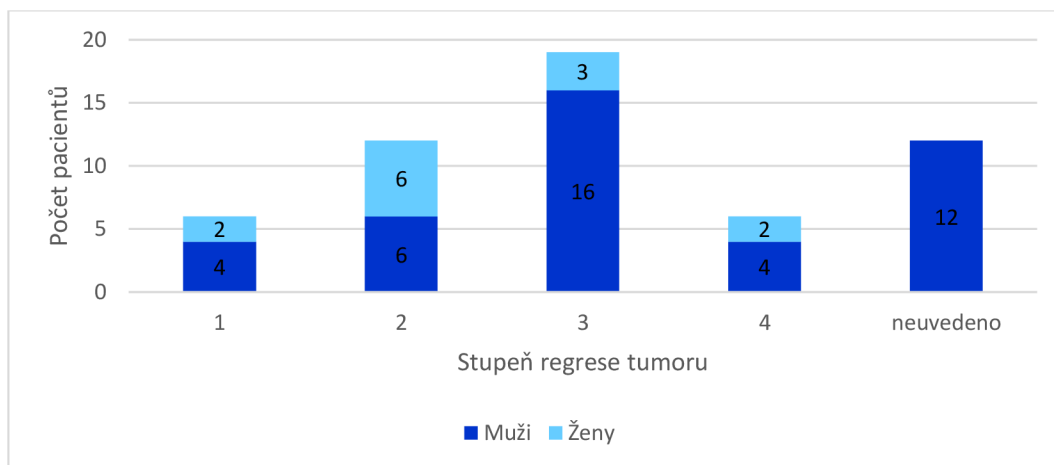
U zkoumaných pacientů byly nejčastěji prováděny 2 typy operačních výkonů, a to (ultra)nízká přední resekce (62 %) nebo abdominoperineální resekce rekta (36 %). Pouze u jednoho pacienta bylo, kvůli velmi rozsáhlému nádorovému postižení, přikročeno k operaci typu pánevní exenterace (2 %).

Graf 14. Typ chirurgického zákroku



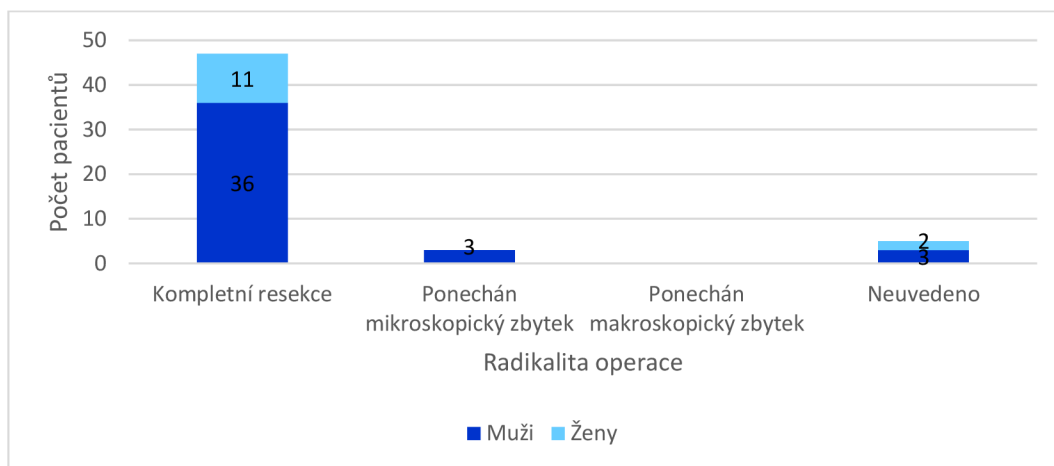
V grafu 15 je zaznamenáno, že u nejvyššího počtu pacientů bylo dosaženo 3. stupně regrese dle Mandarda (přítomna fibróza i tumor, ale převažují fibrózní změny), přesněji to bylo v 34 % případů. 2. regresní stupeň (fibróza a pouze roztroušené nádorové buňky) je uváděn u 22 % pacientů. Kompletní stupeň regrese Mandard 1 (fibróza bez detekovatelných nádorových buněk), stejně jako minimální stupeň regrese Mandard 4 (přítomna fibróza i tumor, ale převažují nádorové buňky) byly dosaženy v navzájem shodném počtu případů, tedy u obou se jedná o 11 %. U 22 % pacientů nebyl stupeň regresivních změn po neoadjuvanci uveden.

Graf 15. Regrese tumoru dle Mandarda



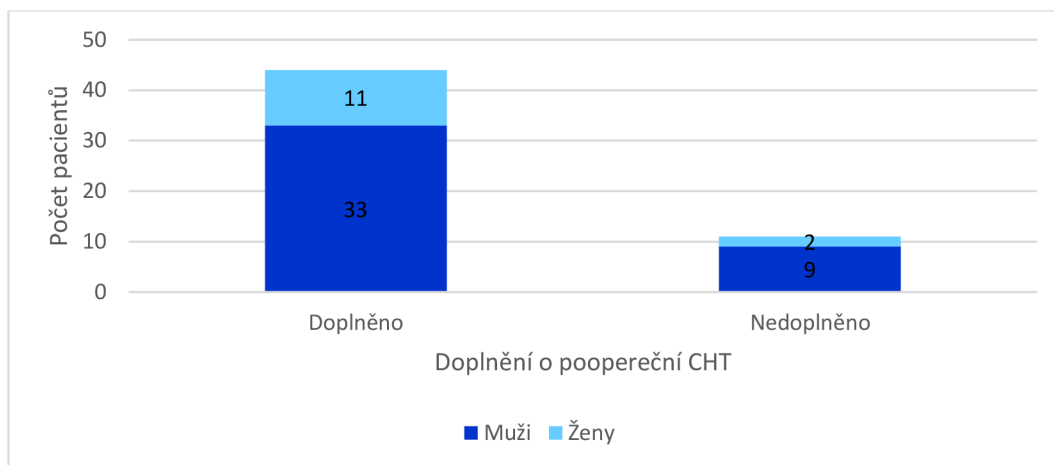
U 86 % pacientů z vybraného souboru bylo rektum kompletně resekováno. Mikroskopický zbytek byl ponechán u 5 % pacientů a makroskopický zbytek nebyl ponechán u žádného ze zkoumaných pacientů. Radikalita operačního zákroku nebyla uvedena u 9 % operovaných. Informace jsou zaznamenány do grafu 16.

Graf 16. Radikalita chirurgického výkonu



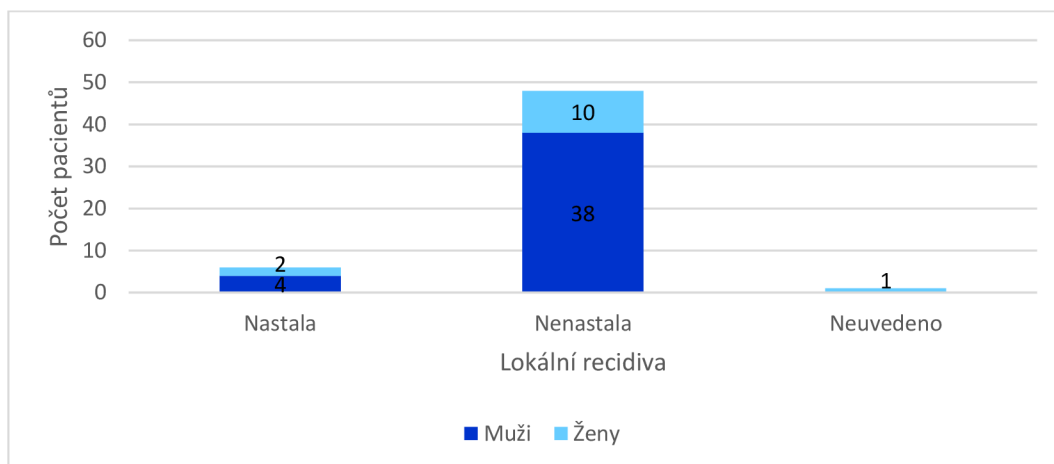
Podle grafu 17 byla adjuvantní chemoterapie aplikována u 80 % pacientů. U zbylých 20 % doplnění o adjuvantní CHT neprobíhalo.

Graf 17. Adjuvantní CHT



Co se týká výskytu lokálních recidiv ve sledovaném poléčebném období (od operace nebo skončení adjuvance do doby získávání údajů - únor až březen 2017), u daného souboru 55 pacientů jich bylo zaznamenáno 6 (11 %). V pětiletém sledovaném období tedy nebyla lokální recidiva zaznamenána u 87 % pacientů. Dá se konstatovat, že lokální recidiva tedy nastala u 1 z 10 léčených pacientů. Lokální recidiva nejčastěji nastala kolem dvou let od skončení léčby (operace nebo adjuvance). K zvýšení objektivity získaných dat bylo záměrně zvoleno období mezi lety 2010 – 2011, tak, aby byla dostatečně dlouhá doba sledování k získání tohoto parametru. Nicméně podrobnější zhodnocení přežití bez výskytu lokální recidivy (Kaplan-Maierova analýza) nemohla být provedena z důvodu nízkého počtu událostí. Viz graf 18.

Graf 18. Výskyt lokální recidivy



Z tabulky 10 lze vyvodit, že předoperačně bylo největší množství pacientů zařazeno do III. klinického stádia, přesněji 82 %. Ve II. klinickém stádiu bylo 16 % nemocných a ve IV. stádiu pouze 2 %. V I. stádiu nebyl diagnostikován žádný pacient.

Pooperačně bylo s nejvyšší četností pacientů uváděno I. klinické stádium, tedy ve 42 % případů. U 25 % léčených pacientů bylo uváděno III. klinické stádium a u 20 % pacientů se jednalo o II. klinické stádium. U jednoho pacienta nebylo ani vlivem předoperační léčby dosaženo zlepšení klinického stádia (IV). Bez známek onemocnění bylo pooperačně uváděno 7 % pacientů, u těchto tedy nastala kompletní patologická remise.

Tab. 10.: Porovnání předoperačního a pooperačního klinického stádia

Klinické stádium	Předoperační staging		Pooperační staging	
	Počet pacientů	Procentuální vyjádření	Počet pacientů	Procentuální vyjádření
0	0	0 %	4	7 %
I	0	0 %	23	42 %
II	9	16 %	10	18 %
III	45	82 %	14	26 %
IV	1	2 %	1	2 %
Neuvedeno	0	0 %	3	5 %

Z přehledu TNM klasifikace u sledovaného souboru pacientů lze vyvodit, že podle předoperačního stagingu se nejvíce vyskytovaly nádory v T3, N1 a M0. Vzdálené metastázy byly předoperačně diagnostikovány pouze u 1 pacienta. Pooperačně bylo největší množství nádorů klasifikováno jako T2 a N0. Pacienti, u nichž nebyla určena pooperační klasifikace, byli většinou operováni v jiných nemocničních zařízeních, přičemž jejich výsledky nebyly dohledatelné.

Tab. 11.: Zařazení do TNM klasifikace před a po operačním zákroku

Klasifikace	Před operací		Po operaci	
	Počet pacientů	Procentuální vyjádření	Počet pacientů	Procentuální vyjádření
T0	0	0 %	4	7 %
T1	0	0 %	7	13 %
T2	10	18 %	21	38 %
T3	40	73 %	16	30 %
T4	5	9 %	4	7 %
TX	0	0 %	3	5 %
N0	9	16 %	37	68 %
N1	25	46 %	10	18 %
N2	21	38 %	5	9 %
NX	0	0 %	3	5 %

3.4 Diskuze

V praktické části práce jsem analyzovala data od 55 pacientů, kterým byl během let 2010 a 2011 diagnostikován zhoubný nádor konečníku. Informace jsem shromažďovala v interním informačním systému Masarykova onkologického ústavu. Jak již zmiňuji výše, i přes vysokou incidenci tohoto onemocnění je do určeného souboru pacientů zařazeno pouze 55 osob. Důvodem je absence vysokého množství zkoumaných dat.

Celkový počet pacientů se dělí na 42 mužů a 13 žen. Jak vyplývá z grafu 1, nejčastěji toto onemocnění postihuje osoby mezi 61. – 70. rokem života. Medián je zde 62 let. Dále je uvedeno, že pacient průměrně pociťuje symptomy 3 měsíce, než se odhodlá navštívit lékaře. Nejčastěji byly udávány symptomy jako např. velmi časté nucení na stolicí, pozorovaná příměs krve ve stolici nebo střídání průjmů a obstrukce. V době určení diagnózy je nejčastěji uváděn 90 % Karnofský index, tedy že pacient nemá žádné významné limitace, které by mohly připadat na vrub diagnostikovanému onemocnění. Tento fakt je logický vzhledem k tomu, že pokud by pacient dosahoval nízkého Karnofského indexu, neměla by mu být léčba indikována.

Součástí stanovení diagnózy bývá odebrání krevních vzorků a mimo jiné stanovení koncentrace nádorového markeru CEA. Ten má význam ve sledování, jako ukazatel relapsu onemocnění, nebo jako prognostický faktor. Na základě retrospektivní studie korejských autorů celkem na 419 pacientech s karcinomem rekta stádia II a III léčených neoadjuvantní CHTRT a následně totální mezorektální excizí byla vyhodnocena předléčebná hladina CEA jako signifikantní prognostický faktor. Nekuřáci s hodnotou CEA > 6,6 µg/l a kuřáci s hodnotou CEA > 11,4 µg/l měli signifikantně větší pravděpodobnost vzniku vzdálených metastáz. Je zajímavé, že z pozorovaného souboru pacientů má pouze 31 % nadhraniční hodnoty, přestože všichni pacienti měli lokálně pokročilý tumor. Je nutné doplnit, že CEA bývá obecně vyšší u kuřáků. V analyzovaném souboru je však poměr kuřáků a nekuřáků přibližně vyrovnaný. Pacientů, kteří udali, že nikdy nekouřili je 47 % a dlouhodobě či v minulosti kouřících pacientů je 49 %. [38]

Ve všech případech se jednalo o léčbu adenokarcinomu. Více než u 2/3 pacientů byl diagnostikován nádor stupně diference G2, tedy se jedná o histologicky středně diferencovaný adenokarcinom.

Nejvíce využívanou zobrazovací metodou byla transrektální ultrasonografie. Touto metodou byl předoperační imaging zhotoven u 82 % pacientů. Pouze u 8 % souboru byla využita jen

počítačová tomografie a u 5 % doplněná o magnetickou rezonanci. U 5 % pacientů byla TRUS doplněna o MR. V současnosti je ovšem k předoperačnímu imagingu podstatně více využívána MR (ať už s nebo bez TRUS). Důvodem je vyšší dostupnost této zobrazovací techniky v dnešní době. Pokud jde o lokalizaci tumoru, nejčastěji (60 %) je nádor konečníku lokalizován v rozmezí 5 – 10 cm od análního okraje.

Co se týče doby mezi stanovením diagnózy a začátkem léčby (chemo)radioterapií, medián činil 43 dní. U 80 % všech případů byla léčba započata do 60 dní. U 88 % případů probíhala radioterapie v rozmezí 36 - 45 dní. Zde je medián 39 dní. Tato doba plně odpovídá uplatnění normofrakcionovaného režimu ozařování, kdy bez boostu by měla být ideálně 35 dní a s boostem přibližně 38 dní. V 75 % případů bylo tedy využito klasického způsobu chemoradioterapie s normálním režimem frakcionace (1,8 Gy na frakci, celkově 45 Gy na oblast pánve) a s následným boostem (5,4 Gy) na oblast nádoru, čemuž odpovídá celková dávka 50,4 Gy. U 7 % pacientů byla aplikována dávka 45 Gy (bez boostu) a u 1 pacienta se jednalo o akcelerovaný režim RT. U přibližně 15 % pacientů byla RT předčasně ukončena, což vysvětluje odlišné aplikované dávky záření. Léčba zářením byla ve většině případů (93 %) doplněna o konkomitantní chemoterapii, v 89 % byl perorálně užíván Capecitabin.

Podle standardně využívaných léčebných postupů by se k operačnímu zákroku mělo přistoupit po 6 – 8 týdnech od ukončení radioterapie, což se v 69 % případů uskutečnilo. U ostatních pacientů byl chirurgický zákrok buď naplánován dříve, a to z důvodu využití akcelerovaného režimu RT, nebo později kvůli špatnému zdravotnímu stavu pacienta. V 62 % případů byla provedena nízká přední resekce rekta, v 36 % bylo přikročeno k abdominoperineální resekcii a u jednoho pacienta (2 %) došlo k operaci typu pánevní exenterace.

Nejčastěji docházelo k 3. stupni regrese nádoru dle Mandarda (ve 34 %) a kompletní patologická remise, tedy nenalezení nádorových buněk, byla zaznamenána u 11 % pacientů. Tento fakt je zcela v souladu s údaji uváděnými v literatuře. V explorativní retrospektivní analýze výsledků CAO/ARO/AIO-94, která byla podkladem pro zavedení neoadjuvantní chemoradioterapie jako standardní léčby lokálně pokročilého karcinomu rekta, byla kompletní patologická regrese (absence viabilních nádorových buněk) nalezena u 10,4 % pacientů. Byla vyhodnocena jako nezávislý prognostický faktor pro přežívání bez známek onemocnění a nejnižší riziko pro vznik lokální recidivy. Z grafu 16 je čitelné, že kompletní resekce bylo dosaženo u 86 % pacientů. To je pozitivní zjištění, protože kvůli anatomickým poměrům je u pokročilejších

nádorů rekta obecně vyšší riziko positivity resekčních okrajů. Adjuvantní CHT byla indikována u 80 % pacientů. [39]

Výskyt lokálních recidiv je u nádorů rekta poměrně častý. Je to způsobeno anatomickým přiléháním ostatních struktur v pánvi a absencí serózy v distální části konečníku. V pětiletém období sledování, ve zkoumaném souboru pacientů, nenastala lokální recidiva u 48 (87 %) pacientů, ale nastala u 6 (11 %) pacientů. To je překvapivě hodně v porovnání s výsledky studie CAO/ARO/AIO-94, kde v rameni s neoadjuvantní chemoradioterapií vznikla lokální recidiva v pěti letech u 5 % a v deseti letech u 7,1 % pacientů. [40]

V tabulce 10 jsou shrnuty předoperační a pooperační charakteristiky nádoru. Do klinického stádia 0 se pooperačně dostalo 8 % pacientů. Do prvního stádia se po operaci posunulo 42 % pacientů, u kterých tedy došlo ke zjevnému a výraznému downstagingu, což je udáváno jako příznivý prognostický faktor přežívání bez známek recidivy. Hloubka klinické odpovědi a výsledné pTpN stádium po neoadjuvanci se ukazují jako faktory asociované s lepšími léčebnými výsledky. Valentini a kol. zjistili lepší pětileté přežívání bez relapsu onemocnění a bez lokální recidivy u pacientů se stádii pT0 – 2, bez ohledu na iniciální klinické stádium (cT). Ve sledovaném souboru množství pacientů ve třetím stádium tedy ztratilo, a to z 82 % na 25 %. Pokud jde o TNM klasifikaci, tak u nejvyššího počtu pacientů se předoperačně vyskytoval nádor v T3, N1 a M0 klinickém stádiu. Dále pak u pooperační klasifikace byla nejvyšší četnost tumorů klasifikovaných jako T2 a N0. Z tohoto pohledu lze konstatovat, že tak neoadjuvantní chemoradioterapie splnila jeden ze svých hlavních cílů. Čtvrtá klinická stádia zaujala v obou případech 2 % léčených. [41]

4 ZÁVĚR

Cílem bakalářské práce byl především popis karcinomu rekta a analýza základních procesů týkajících se diagnostiky a léčby tohoto onemocnění. Byl proveden popis souboru pacientů s pokročilejšími stádii karcinomu rekta léčenými na Klinice radiační onkologie MOÚ v Brně v letech 2010 - 2011. Dále byly hodnoceny některé parametry úspěšnosti kombinované léčby u těchto pacientů.

Tato práce je rozdělena na dvě základní části. V první, teoretické, části se zabývám anatomii tlustého střeva a konečníku, epidemiologií, rizikovými faktory, možnostmi screeningu a klinickými příznaky tohoto onemocnění. Dále zde popisuji histologii nádorů a jejich možnosti způsobu šíření do okolních struktur. Zabývám se klady a výhodami využívaných diagnostických metod. Také se věnuji stagingu a klinickým klasifikačním systémům a popisuji léčebné strategie, které jsou k léčbě karcinomu rekta využívány.

Ve druhé, praktické, části práce analyzuji vybraný vzorek pacientů a uvádím popisné charakteristiky souboru. Zde zohledňuji pohlaví, věk při stanovení diagnózy, dobu trvání symptomů, metodu zvolenou k předoperačnímu imagingu, histologický typ nádoru, určený grading, přesnou lokalitu nádoru, uvedený Karnofský index, koncentraci CEA v krevním vzorku pacienta. Dále zjišťuji, jaké procento pacientů aktivně kouří. Věnuji se otázkám ohledně zvoleného způsobu a techniky RT, aplikovaným dávkám při RT, případné konkomitantní CHT, časovým intervalům mezi jednotlivými kroky léčby. Také vyhodnocuji typ a úspěšnost operačních výkonů a hodnotím klinická stádia před a po léčbě.

Pro vyhodnocení parametrů přežití a jejich případné srovnání s literárními údaji nemám dostatek údajů ani dostatečně obsáhlý soubor pacientů. V mnou vyhodnoceném souboru procento pacientů se zjevným downstagingem odpovídá literárním údajům.

5 SEZNAM ZDROJŮ

5.1 Seznam použité literatury

- [1] ABRAHAMS, Peter H., DRUGA, Rastislav, ed. *Lidské tělo: atlas anatomie člověka*. Praha: Cesty, 2003. ISBN 80-7181-955-7.
- [2] HOLUBEC, Luboš. *Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0636-9.
- [3] KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2014. 553 s. ISBN 978-80-247-4284-7.
- [4] ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
- [5] VYZULA, Rostislav a Jan ŽALOUĐÍK. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf, c2007. Jessenius. ISBN 978-80-7345-140-0.
- [6] ADAM, Zdeněk a Jiří VORLÍČEK. *Obecná onkologie*. Brno: Masarykova univerzita, 2004. ISBN 80-210-3574-9.
- [7] HALPERIN, Edward C., ed. *Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, c2013. ISBN 978-1-4511-1648-9.
- [8] ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. 4. aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-34-4.
- [9] VYSLOUŽIL, Kamil. *Komplexní léčba nádorů rektu*. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0628-8.

5.2 Seznam internetových zdrojů

- [10] Tlusté střevo. *WikiSkripta* [online]. 2017 [cit. 2017-01-30]. Dostupné z: http://www.wikiskripta.eu/index.php/Tlust%C3%A9_st%C5%99evo
- [11] Rektum. *WikiSkripta* [online]. 2016 [cit. 2017-01-30]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Rectum>
- [12] Epidemiologie nádorů tlustého střeva a konečníku v ČR. *Postgraduální medicína* [online]. 2014 [cit. 2016-12-26]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/epidemiologie->

nadoru-tlusteho-streva-a-konecniku-v-cr-nova-data-narodniho-onkologickeho-registru-za-rok-2011-476639

- [13] Epidemiologie kolorektálního karcinomu v mezinárodním srovnání [online]. 2014 [cit. 2016-12-26]. Dostupné z: <http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-mezinarodnim-srovnani>
- [14] Epidemiologie zhoubných nádorů v české republice [online]. 2014 [cit. 2016-12-26]. Dostupné z: <http://svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>
- [15] *Molekulární genetika a hereditární kolorektální karcinom: řešení diagnostického dilematu hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu, Lynchova syndromu, familiárního kolorektálního karcinomu typu X a syndromů mnohočetné polypózy* [online]. 2009 [cit. 2016-12-30]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/asco/chapter/molekularni-genetika-a-hereditarni-kolorektalni-karcinom-reseni-diagnostickeho-dilematu-hereditarniho-nepolypozniho-kolorektalniho-karcinomu-lynchova-syndromu-familiarniho-kolorektalniho-karcinomu-typu-x-a-syndromu-mnohocetne-polypozy/>
- [16] *O nádorech tlustého střeva a konečniku* [online]. 2014 [cit. 2017-01-03]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15-21/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>
- [17] *Komplexní léčba karcinomu rektu* [online]. 2014 [cit. 2017-02-08]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/komplexni-lecba-karcinomu-rekta-474636>
- [18] *Polypektomie* [online]. 2017 [cit. 2017-02-01]. Dostupné z: <http://www.gastromedic.cz/index.php/polypektomie-a37>
- [19] *CEA marker* [online]. 2011 [cit. 2017-02-02]. Dostupné z: <http://www.stefajir.cz/?q=cea-marker>
- [20] *Klasifikace kolorektálního karcinomu. Onkologie CS* [online]. 2013 [cit. 2017-02-06]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/04/03.pdf>
- [21] KALA, Zdeněk. *OnkoMaják: Léčba očima chirurga* [online]. 2015 [cit. 2017-02-09]. Dostupné z: <http://www.onkomajak.cz/blog/207>
- [22] ŠLAMPÁ, Pavel. *Nové techniky radioterapie* [online]. 2012 [cit. 2017-02-14]. Dostupné z: <https://m.mou.cz/nove-techniky-radioterapie/t4762>

- [23] *Radioterapie při operaci* [online]. 2008 [cit. 2017-03-07].
Dostupné z: <http://www.ceskatelevize.cz/porady/1095946610-diagnoza/nervovy-system/169-radioterapie-pri-operaci>

5.3 Seznam zdrojů obrázků

- [24] *Obecná stavba trávicí trubice* [online]. 2014 [cit. 2017-03-04]. Dostupné z: http://www.wikiskripta.eu/index.php/Soubor:Layers_of_the_gastrointestinal_tract_cs.jpg
- [25] *Rectum anatomy* [online]. 2017 [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/53/Rectum_anatomy_cz_01.svg
- [26] *Colon tumor: Tubular adenoma* [online]. 2016 [cit. 2017-03-08].
Dostupné z: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumortubularadenoma.html>
- [27] *Colon tumor: Mucinous carcinoma of colon* [online]. 2017 [cit. 2017-03-08].
Dostupné z: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorcolloid.html>
- [28] *Colon tumor: Signet ring carcinoma* [online]. 2017 [cit. 2017-03-08].
Dostupné z: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/colontumorsignetring.html>
- [29] *Adenosquamous carcinoma: Colon and rectum* [online]. 2010 [cit. 2017-03-08].
Dostupné z: <http://www.pubcan.org/printicdotopo.php?id=3719>
- [30] *Microscopic image of a colon mass. What is your diagnosis?: Invasive medullary carcinoma of colon* [online]. 2017 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.dovemed.com/trivia/microscopic-image-of-a-colon-mass-what/>
- [31] *Colon cancer: Pleomorphic (anaplastic) colonic adenocarcinoma* [online]. 2016 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://www.cancernetwork.com/articles/slide-show-colon-cancer>
- [32] *Endoscopic Polypectomy Polyp of Descending Colon* [online]. 2012 [cit. 2017-03-08].
Dostupné z: <https://www.youtube.com/watch?v=AX7xbWtisSE>
- [33] *Pelvic cut of the CT scan showing thickened lower rectum* [online]. 2016 [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: <http://jgo.amegroups.com/article/viewFile/5205/html/46820>
- [34] *Transrectal ultrasonography of anorectal diseases: advantages and disadvantages: T2 rectal cancer* [online]. 2015 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <http://e-ultrasonography.org/journal/view.php?viewtype=cited&number=63>
- [35] *Characterization and staging of rectal tumors: Endoscopic ultrasound versus MRI / CT. Pictorial essay* [online]. 2015 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z:

https://www.researchgate.net/publication/277813861_Characterization_and_staging_of_rectal_tumors_Endoscopic_ultrasound_versus_MRI_CT_Pictorial_essay

- [36] *Early rectal cancer accompanied by multiple systemic abscesses: A case report* [online]. 2015 [cit. 2017-03-08]. Dostupné z: <https://www.spandidos-publications.com/ol/10/4/2219>
- [37] *The Stages of Colon cancer* [online]. 2016 [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: http://www.onhealth.com/content/1/colorectal_cancer

5.4 Seznam zdrojů odborných studií

- [38] Kim CH, Lee SY, Kim HR a Kim YJ. Prognostic Effect of Pretreatment Serum Carcinoembryonic Antigen Level: *A Useful Tool for Prediction of Distant Metastasis in Locally Advanced Rectal Cancer Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Total Mesorectal Excision*. [online]. In: *Medicine (Baltimore)*, 2015 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1097/MD.0000000000001291. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616603>
- [39] Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. [online]. In: *J Clin Oncol*. 2005 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.1329. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.1329>
- [40] Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rödel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. [online]. In: *J Clin Oncol*. 2012 [cit. 2017-03-30]. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.1836. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.40.1836>
- [41] Valentini V, Coco C, Picciocchi A, Morganti AG, Trodella L, Ciabattini A, Cellini F, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Doglietto GB, Ambesi-Impiombato F, Cosimelli M. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. [online]. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 [cit. 2017-03-30]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062610>

6 SEZNAM TABULEK

Tab. 1.: Incidence zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku podle stádia v letech 2010-2014 při absolutním počtu pacientů 40 419 [14]	12
Tab. 2.: Incidence a mortalita nádorů kolonu a rekta za rok 2014 [14].....	13
Tab. 3.: Určení vzdálenosti nádoru od anu v závislosti na použité diagnostické metodě [8]	19
Tab. 4.: Možné využití diagnostických metod k určení stagingu u karcinomu rekta [8]	24
Tab. 5.: TNM klasifikace - primární tumor (T) [8]	25
Tab. 6.: TNM klasifikace - nodus (N) [8].....	26
Tab. 7.: TNM klasifikace - vzdálené metastázy (M) [8]	26
Tab. 8.: Rozdělení do určitých stádií [2]	27
Tab. 9.: Doporučená vyšetření a intervaly kontrol pacientů po léčbě karcinomu rekta [2] .	36
Tab. 10.: Porovnání předoperačního a pooperačního klinického stádia	48
Tab. 11.: Zařazení do TNM klasifikace před a po operačním zákroku	49

7 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1.: Stavba stěny trávicí trubice – obecně [24]	10
Obr. 2.: Konečník [25].....	11
Obr. 3.: Mikroskopické obrazy různých histologických typů kolorektálního karcinomu [26, 27, 28, 29, 30, 31]	17
Obr. 4.: Zobrazení polypu pomocí endoskopie [32].....	20
Obr. 5.: Karcinom rektu zobrazený pomocí CT [33].....	21
Obr. 6.: Karcinom rektu zobrazený pomocí TRUS [34].....	21
Obr. 7.: Karcinom rektu zobrazený pomocí MR [35].....	22
Obr. 8.: Karcinom rektu zobrazený pomocí dvoukontrastní irigografie [36].....	23
Obr. 9.: Nádory v oblasti kolorekta ve stádiích 0 – IV [37]	27

8 SEZNAM GRAFŮ

Graf 1.	Věk pacientů v době stanovení diagnózy karcinomu rekta.....	38
Graf 2.	Uvedená doba trvání symptomů.....	39
Graf 3.	Karnofský index v době stanovení diagnózy	39
Graf 4.	Koncentrace karcinoembryonálního antigenu.....	40
Graf 5.	Podíl kuřáků mezi pacienty s diagnostikovaným karcinomem rekta	40
Graf 6.	Diagnostikovaný grading onemocnění	41
Graf 7.	Metoda využitá k předoperačnímu imagingu.....	41
Graf 8.	Lokalita tumoru	42
Graf 9.	Doba od stanovení diagnózy tumoru rekta do započetí léčby (CHT)RT	42
Graf 10.	Doba trvání (CHT)RT	43
Graf 11.	Celková aplikovaná dávka záření při RT	44
Graf 12.	Neoadjuvantní konkomitantní CHT	44
Graf 13.	Doba mezi ukončením RT a chirurgickým zákrokem	45
Graf 14.	Typ chirurgického zákroku	45
Graf 15.	Regrese tumoru dle Mandarda	46
Graf 16.	Radikalita chirurgického výkonu	46
Graf 17.	Adjuvantní CHT.....	47
Graf 18.	Výskyt lokální recidivy	47

9 SEZNAM ZKRATEK

APR – abdominoperineální resekce

BRT – brachyradioterapie

CEA – karcinoembryonální antigen

CRM – cirkumferenční resekční okraj

CT – počítačová tomografie

FAP – familiární adenomatózní polypóza

CHT – chemoterapie

CHTRT – chemoradioterapie

IORT – intraoperační radioterapie

KOC – komplexní onkologické centrum

LAR – nízká přední resekce (low anterior resection; uLAR – ultra-low anterior resection)

MR – magnetická rezonance

MRF – mezorektální fascie

RT – radioterapie

RTG – rentgen

SBRT (SABR) – extrakraniální stereotaktická radioterapie (stereotactic body radiation therapy)

TEM – transanální endoskopická mikrochirurgie

TME – totální mezorektální excize

TOKS – test na okultní krvácení do stolice

TRUS – transrektální ultrasonografie

UZ – ultrazvuk