

JIHOČESKÁ UNIVERZITA V ČESKÝCH BUDĚJOVICÍCH
ZDRAVOTNĚ SOCIÁLNÍ FAKULTA

**Toxicita chemoradioterapie u pacientů
s nádory konečniku starších 60 let**

Bakalářská práce

Autor: Monika Baborová
Vedoucí práce: MUDr. Hana Šiffnerová
Datum odevzdání práce: 9.5.2008

Toxicity of chemoradiotherapy in patients older 60 years with rectum cancer

The Czech Republic belongs to countries with high incidence of rectal cancer . Annually, 2600 cases of rectal tumors are detected. In the Czech Republic the rectal cancer is the second most frequent tumor disease in men and women. Mortality is also high, it is the cause of more than 4000 deaths per year.

The treatment of particular malignant tumors combines radiotherapy and chemotherapy. The reason for combining radiotherapy with chemotherapy is the enhanced treating effect on the tumor tissue while adverse effects on healthy tissues are still bearable. The administration of appropriate cytostatics may potentiate the effect of the combined treatment. The method of concomitant chemoradiotherapy leads to better therapeutic effects in patients. However, the combined treatment is more toxic both for the tumor and the patient's healthy tissues in areas affected by both the curative methods.

The objective of my thesis was to compare the toxicity of chemoradiotherapy in patients suffering from rectal cancer in dependence on their age. One group was formed of patients aged over 60, the other of patients aged under 60. I evaluated the data found in the archive of medical records of the oncology department in the hospital České Budejovice, Inc. from the period of years 2003 – 2007. I processed data on sex, age, clinical stage of the disease, the planned termination of treatment, median survival, toxicity causing diarrhoea and urinary tract infections, blood count – especially values of haemoglobin, leucocytes and trombocytes. In the two groups examined the average age of patients was 69 and 53 respectively. The clinical stage of the disease in patients in both groups was almost alike. The most frequent were stages II and III. In almost all the patients aged over 60 adverse effects like diarrhoea and urinary tract infections occurred. In 35% patients aged under 60 no adverse effects occurred. The planned termination of treatment was accomplished in 15% more patients aged under 60. The median survival in patients over 60 is 12 months and in patients under 60 it is 16 months. According to my hypothesis the combined treatment is more toxic for patients aged over 60 than for those aged under 60.

PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci na téma: „Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory konečnicku starších 60 let“ jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své bakalářské práce, a to v nezkrácené podobě elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích 9. 5. 2008

Na této stránce bych ráda poděkovala MUDr. Haně Šiffnerové, která mi velice pomohla při zpracování této bakalářské práce. Děkuji za možnost získání dostupných informací, zpřístupnění patientských dat a cenné připomínky při závěrečném vypracování.

Obsah:

Úvod.....	8
1. Současný stav	9
1.1. Příčina a rizikové faktory	9
1.2. Klinické příznaky	9
1.3. Vyšetřovací metody	11
1.3.1. Screeningové vyšetření	11
1.3.2. Anamnéza	11
1.3.3. Palpace břicha a vyšetření per rectum	11
1.3.4. Rektoskopie a kolonoskopie	12
1.3.5. Endorektální ultrasonografie	12
1.3.6. Dvojkontrastní irigografické vyšetření	13
1.3.7. Ultrasonografie jater	13
1.3.8. CT vyšetření (či MR) břicha a pánve	13
1.3.9. Rentgenové vyšetření plic	13
1.3.10. Další možná vyšetření	13
1.3.11. Scintigrafie skeletu	13
1.3.12. Pozitronová emisní tomografie (PET)	14
1.3.13. Laboratorní vyšetření	14
1.4. Staging.....	14
1.4.1. Klasifikace TNM.....	15
1.4.2. Klasifikace dle Dukese	16
1.4.3. Klinická stádia a rozdělení dle Dukese	16
1.4.4. Histopatologický grading.....	16
1.5. Léčba	17
1.5.1. Chirurgická léčba.....	17
1.5.2. Radioterapie	18
1.5.2.1. Předoperační radioterapie (neoadjuvantní)	18
1.5.2.2. Pooperační radioterapie a chemoterapie (adjuvantní).....	19
1.5.2.3. Kombinace předoperační a pooperační radioterapie.....	20
1.5.3. Brachyterapie	20
1.5.4. Chemoterapie	21
1.5.4.1. Neoadjuvantní chemoterapie	21
1.5.4.2. Adjuvantní chemoterapie	21
1.5.4.3. Paliativní chemoterapie	22
1.5.5. Konkomitantní chemoradioterapie.....	22
1.5.5.1. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u karcinomu rekta.....	24
1.5.5.2. Cytostatika používaná v konkomitantní chemoradioterapii u karcinomu rekta.....	25
1.5.5.2.1. 5-fluorouracil	25
1.5.5.2.2. Cisplatina	25
1.5.5.2.3. Inhibitory topoizomeráz	26
1.5.6. Cílená biologická léčba.....	26
1.5.6.1. Léčba monoklonálními protilátkami	27

1.5.6.1.1. Bevacizumab v léčbě karcinomu rekta	27
1.5.6.1.2. Cetuximab v léčbě karcinomu rekta	28
1.6. Nežádoucí účinky radioterapie u karcinomu rekta	29
1.6.1. Akutní nežádoucí účinky radioterapie	30
1.6.1.1. Postradiační syndrom	30
1.6.1.2. Poškození krevetvorby	30
1.6.1.3. Poškození kůže	30
1.6.1.4. Poškození střevní sliznice	31
1.6.1.5. Poškození urogenitálního systému	32
1.6.1.6. Poškození reprodukčních orgánů	33
1.6.2. Pozdní nežádoucí účinky radioterapie	33
1.6.2.1. Pozdní účinky na kůži a podkoží	33
1.6.2.2. Pozdní změny střevní sliznice	34
1.6.2.3. Pozdní změny urogenitálního systému	34
1.7. Nežádoucí účinky chemoterapie u karcinomu rekta	35
1.7.1. Hematologická toxicita	35
1.7.1.1. Poškození krevetvorby	35
1.7.2. Gastrointestinální toxicita	36
1.7.3. Poškození jater a pankreatu	37
1.7.4. Poškození kůže a kožních adnex	37
1.7.5. Kardiotoxicita	38
1.7.6. Vaskulární toxicita	38
1.7.7. Pneumotoxicita	39
1.7.8. Nefrotoxicita a urotoxicita	39
1.7.9. Neurotoxicita	40
1.7.10. Gonadální toxicita	41
2. Cíl práce a hypotéza	42
2.1. Hypotéza	42
3. Metodika	43
4. Výsledky	44
4.1. Soubor pacientů starších 60 let	44
4.1.1. Určení souboru pacientů	44
4.1.2. Procentuální výpočet zastoupení pohlaví	44
4.1.3. Určení průměrného věku	45
4.1.4. Určení mediánu věku	45
4.1.5. Hodnocení klinického stádia onemocnění	45
4.1.6. Hodnocení toxicity zaměřené na průjmy a močové infekce	46
4.1.7. Změny v krevním obraze	48
4.1.8. Počet transfúzí podaných během léčby	50
4.1.9. Plánované dokončení léčby	51
4.1.10. Medián přežití u všech pacientů	51
4.1.11. Medián přežití u jednotlivých klinických stádií	51
4.2. Soubor pacientů mladších 60 let	52
4.2.1. Charakteristika souboru	52
4.2.2. Procentuální výpočet zastoupení pohlaví	52

4.2.3. Určení průměrného věku.....	53
4.2.4. Určení mediánu věku.....	53
4.2.5. Hodnocení klinického stádia onemocnění.....	53
4.2.6. Hodnocení toxicity zaměřené na průjmy a močové infekce	54
4.2.7. Změny v krevním obraze.....	55
4.2.8. Počet transfúzí podaných během léčby	57
4.2.9. Plánované dokončení léčby.....	58
4.2.10. Medián přežití všech pacientů.....	58
4.2.11. Medián přežití u jednotlivých klinických stádií.....	58
4.3. Porovnání výsledků souborů pacientů starších 60 let a pacientů mladších 60 let	59
5. Diskuse.....	61
6. Závěr	65
7. Seznam použité literatury.....	67
8. Klíčová slova.....	70
9. Přílohy.....	71

Úvod

Ve své bakalářské práci bych se chtěla zabývat problematikou karcinomu rekta, především léčbou a mírou toxicity chemoradioterapie tohoto závažného onemocnění. Obecně řečeno kolorektální karcinom představuje v rozvinutých zemích druhou nejčastější malignitu a druhou nejčastější příčinu úmrtí na nádorové onemocnění. Česká republika je v incidenci tohoto onemocnění na prvním místě ve světové statistice, onemocní každý dvacátý obyvatel. V západní Evropě je karcinom rekta 3. nejčastější malignita u mužů (hned po karcinomu plic a prostaty) a 2. nejčastější malignita u žen (hned po karcinomu prsu). Zatímco incidence se stále zvyšuje, mortalita již několik let stagnuje, minimálně na straně žen. Nádory tlustého střeva představují zhruba 8% a nádory rekta více jak 7% nádorových úmrtí.

V léčebné strategii vybraných zhoubných nádorů se v indikovaných případech využívá kombinace léčby radioterapie a chemoterapie. Záměrem kombinovaného použití je zvýšení léčebného účinku na nádorovou tkáň při ještě snesitelných vedlejších účincích léčby na zdravé tkáně. Vhodným výběrem cytostatik lze potenciační efekt kombinované terapie zvýšit, např. současnou aplikací chemoterapie v určité časové návaznosti na ozařování, tzn. konkomitantní chemoradioterapie. V dnešní době u pokročilejších nádorů konečníku kombinovaná radioterapie a chemoterapie dosahuje kurativního efektu často i bez nutnosti provedení mutilujícího chirurgického zákroku. Kombinovaná léčba je toxičtější jak pro nádor, tak ovšem i pro normální tkáň v oblasti zasažené oběma léčebnými modalitami.

1. Současný stav

Rakovina tlustého střeva a konečníku se vyvíjí pomalu. Vznik kolorektálního karcinomu je mnoha etapový proces s vrozenými i získanými změnami genetické výbavy. V důsledku těchto změn dochází k poruchám buněčného cyklu, nekontrolovatelné buněčné proliferaci, poruchám přirozeného zániku buněk (apoptózy) a vzniku nádoru.

Rektální karcinom je těžké oddělit od karcinomu esovité kličky nebo tračníku, proto se obvykle uvádí pod souhrnným označením jako kolorektální karcinom. Příznaky, etiologie a biologické vlastnosti bývají podobné, výrazný rozdíl je ale v léčebném přístupu. Radioterapie je použitelná pouze pro rektum, případně pro část rektosigmoidu, vzhledem k velké radiosenzitivitě tenkého střeva. ^(5, 18)

1.1. Příčina a rizikové faktory

Více než 85 % případů kolorektálních nádorů je sporadických, vznikajících primárně na základě působení vnějších faktorů, nikoli dědičné predispozice. V populaci výrazně narůstá incidence tohoto sporadického karcinomu od 50 let. Současný biomedicínský výzkum nádorových onemocnění je zaměřen na jednotlivá stádia zrodu a vývoje nádoru ve snaze porozumět základním molekulárním procesům a jejich možnému ovlivnění či úplnému zastavení.

Z rizikových faktorů byl prokázán nadměrný příjem stravy s vysokým obsahem živočišných tuků a červeného masa; svoji roli hraje i příprava pokrmů: pečení, smažení, uzení. Mezi další faktory patří nedostatek příjmu zeleniny, čerstvého ovoce, vlákniny, vitaminů; absence kalcia a vitamínu D, alkohol a kouření. Z vnitřních faktorů jsou to zejména familiární polypóza tlustého střeva (FAP), Turcotův syndrom, syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu, nespecifické střevní záněty. ^(5, 8, 20, 23)

1.2. Klinické příznaky

Nádor bývá v počátcích obvykle asymptomatický. Průměrná doba od prvních obtíží k diagnóze je asi ¾ roku. Lidé je většinou považují jen za následky změn v jejich

životě, jako je stres, nepravidelná strava atd. Rozmanitost příznaků se odvíjí od velikosti nádoru, jeho lokalizace v průběhu tlustého střeva a celkové odezvy organismu. Jednou z hlavních počátečních změn, které se objevují, je změna ve stereotypu vyprazdňování – zácpa (obstipace) a průjem (diarhoe), které se obvykle střídají. Hlavním příznakem, který budí pozornost k podezření na rakovinu konečníku, je přítomnost krve ve stolici. Krvácení se ale objevuje i u jiných méně závažných onemocnění, jako např. hemeroidy. V případě rakoviny se může objevovat samostatně nebo s příměsí hnisu a není závislé od velikosti nádoru. Někdy není jednoznačně okem patrné, pak se jedná o skryté (okultní) krvácení, které lze snadno prokázat jednoduchým testem HAEMOCULT.

Tumory v oblasti konečníku mohou svým růstem porušit jeho nervové zásobení, čímž může dojít k nepozorovanému úniku stolice. Mezi další varovné příznaky patří projevy zvýšené plynatosti, váhový úbytek bez zavedení redukční diety nebo zvýšení fyzické aktivity, slabost a únava, někdy i dušnost. Pokročilé nádory, způsobující neprůchodnost střeva, se mohou ohlásit křečovitými bolestmi břicha, zástavou odchodu stolice, větrů a zvracením. Je nutné si uvědomit, že všechny tyto příznaky mohou být způsobeny řadou jiných nenádorových a méně závažných onemocnění.

Laboratorní vyšetření mohou prokázat chudokrevnost v důsledku krevních ztrát, porušení elektrolytové rovnováhy a změny v jaterních testech. Hladina karcinoembryonálního antigenu (CEA) může být zvýšena.

Karcinom rekta se šíří zejména místně do okolních orgánů a lymfatických uzlin pánve. Šíření krevní cestou bývá nejčastěji do jater a plic, dále pak do mozku a skeletu. Adenopatie, hepatomegalie a ikterus podobně jako pulmonální příznaky, mohou být známkou metastatického onemocnění. Varovným signálem jsou příznaky střevní obstrukce. Nejčastějšími komplikacemi u kolorektálního karcinomu jsou akutní krvácení z gastrointestinálního traktu, akutní střevní obstrukce, perforace střeva a metastatický rozsev spojený s poškozením vzdálených orgánů. Akutní obstrukce nebo perforace střeva jako náhlé příhody se objevují asi v 18%.^(5, 18, 20)

1.3. Vyšetřovací metody

1.3.1. Screeningové vyšetření

Největší šance na úplné uzdravení je v případě záchytu karcinomu ve velmi časném stádiu, kdy člověk většinou ale ještě nemá žádné potíže. Tento časný karcinom může způsobovat velmi malé krvácení do stolice, které nemusí být zrakem nijak patrné. I malé množství krve však lze prokázat testem stolice na okultní krvácení tzv. Haemokult test. Test je určen populaci starší 50 let a pro bezpříznakové pacienty z některých rizikových skupin, v rámci preventivních prohlídek zdarma. Okultní krvácení zachytí existující nádor v 17%. Pokud je test na okultní krvácení pozitivní, doporučí lékař další potřebná vyšetření, obvykle kolonoskopii. Depistáž provádí praktický lékař v rámci své preventivní činnosti. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.2. Anamnéza

V anamnéze se lékař ptá například, zda se již nějaké nádorové onemocnění v rodině pacienta vyskytlo, jaké jsou potíže a jak dlouho. Zjišťuje zda nedošlo k náhlému zhubnutí, jestli nejsou bolesti břicha nebo zda se neobjevila krev ve stolici, jestli není zácpa či průjem. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.3. Palpace břicha a vyšetření per rectum

Na prvním místě v diagnostickém algoritmu je důkladná palpce břicha. Velká část nádorů rekta je dostupná digitálním vyšetřením, které poskytne nenahraditelnou iniciální informaci o fixaci nádoru a často přispěje k rozhodnutí o zachování svěrače či nutnosti amputace celého konečníku. Tuto informaci pak samozřejmě doplní rektoskopie (rektoskopie musí být doplněna o kolonoskopii), popřípadě endorektální ultrasonografie. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.4. Rektoskopie a kolonoskopie

Tímto vyšetřením se zjistí až 2/3 neoplazií rekta. V případě, že se najde karcinom rekta, je nutné zmapovat endoskopicky celou sliznici kolorekta, protože až u 4% nemocných se zjistí synchronní karcinom a u 20% se odhalí adenomatózní polypy, které je třeba odstranit. Příprava před vyšetřením spočívá v dietních opatřeních (omezit stravu bohatou na vlákninu, naopak dostatek tekutin) a v perorální laváži v předvečer vyšetření. Velkou výhodou kolonoskopie je možnost přímého odstranění polypů, nebo odebrání vzorků sliznice pro histologické zpracování. Pokud ji z nějakého důvodu nelze provést (stenóza), je nutné ji doplnit o dvojkontrastní irigografické vyšetření. Novinkou v diagnostice je metoda nazývaná virtuální kolonografie, kdy se místo standardní rentgenové techniky používá zobrazení vnitřku střeva počítačovou tomografií (CT) v kombinaci se softwarem pro 3D zobrazování. Hlavními nevýhodami této metody jsou vysoké finanční náklady a snížená citlivost u malých polypů. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.5. Endorektální ultrasonografie

V současné době je dobře zavedenou metodou a jeví se téměř jako metoda volby při předoperačním vyšetření rozsahu tumorózní infiltrace u většiny nádorů rekta. Velmi spolehlivě rozpozná infiltraci jednotlivých vrstev stěny rekta tumorem, invazi tumoru do perirektálního tuku a metastatické postižení perirektálních lymfatických uzlin. Ultrasonografická sonda je zaváděna do konečníku. Endorektální sonografie má výhodu, že je relativně rychlou vyšetřovací metodou, minimálně invazivní, přístroj je mobilní a interpretace výsledků je bezprostřední při provádění vyšetření. Endorektální sonografii nelze však vyšetřit všechny tumory rekta. Tato vyšetřovací metoda je limitována stupněm tumorózní stenózy, vyžaduje šířku lumen aspoň 2 cm. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.6. Dvojkontrastní irigografické vyšetření

Je prováděno méně často. Pacientovi je do střeva podán speciální nálev a trocha vzduchu, což umožní tlusté střevo a konečník dobře zobrazit na rentgenu. Špatně provedená irigoskopie je však vyšetřením matoucím, protože může přinést klamně negativní nález. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.7. Ultrasonografie jater

Slouží k předoperační detekci jaterních metastáz. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.8. CT vyšetření (či MR) břicha a pánve

K zjištění kontinuálního šíření nádoru v pánvi, metastázy regionální i vzdálené (zejména játra a retroperitoneální uzliny, křížová kost). (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.9. Rentgenové vyšetření plic

Obligátní součást vyšetření. Slouží k vyhledávání případných metastáz v plicích. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.10. Další možná vyšetření

Vzhledem k tomu, že nádory v malé pánvi mohou utlačovat močovody, je vhodné provést též *izotopovou nefrografii*, eventuálně *intravenózní urografii* nebo *cystoskopii*. U žen je nezbytné též *gynekologické vyšetření*. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.11. Scintigrafie skeletu

Je namístě u pokročilých nádorů k vyhledávání kostních metastáz. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.12. Pozitronová emisní tomografie (PET)

Pozitronová emisní tomografie je schopna neinvazivním způsobem posoudit metabolickou aktivitu buněk lidského těla. Metoda se používá v pátrání po případných metastázách. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.3.13. Laboratorní vyšetření

K základním laboratorním vyšetřením patří kompletní biochemické a hematologické vyšetření krve, včetně vyšetření nádorových markerů. Nádorové markery jsou látky, jejichž hladina v krvi může být zvýšena v přítomnosti nádoru. Vyšetření markerů má význam u pacientů s již prokázaným onemocněním. Kolorektální karcinom může provázet vyšší hodnota markeru CEA a Ca 19-9. Normální hodnoty nevylučují nádorové onemocnění. Pokles markerů ukazuje na úspěšnost protinádorové léčby, jejich vzestup může být prvním znamením relapsu. (5, 7, 8, 9, 11, 18, 20, 24, 26)

1.4. Staging

V případě, že je karcinom ve střevě nebo v konečniku prokázán, je nutné zjistit rozsah onemocnění - stádium. Jinak řečeno, určuje se pokročilost onemocnění. Čím je stádium vyšší, tím je onemocnění pokročilejší. Podle rozsahu onemocnění je možné volit vhodnou léčbu. Samotná velikost tumoru neurčuje stádium onemocnění. I v případě velkého nádoru může jít o nízké stádium nemoci a naopak. Rozlišné chování tumorů je dáno odlišnou genetickou výbavou nádorových buněk u různých jedinců. Staging může být určen až po operaci a histologickém vyšetření resektátu a odebraných mízních uzlin. Používá se klasifikace TNM nebo dělení na stádia podle Dukese. TNM klasifikace se používá pouze pro karcinomy. Diagnóza musí být histologicky ověřena. Histologické vyšetření stanovuje charakter nádoru a v souvislosti s ním i prognózu a nutnost další klinické intervence. Histologický staging znamená určení stádia nádoru. Vychází z rozsahu infiltrace střešní stěny, přítomnosti metastáz v regionálních uzlinách a vzdálených metastáz.

Z histologického hlediska vznikají kolorektální karcinomy asi v 85 % ze střevních polypů. Jedná se nejčastěji o tubulární adenokarcinomy (asi 90 % případů), hlenotvorné karcinomy (8 %) a karcinomy z prstenčitých buněk (2 %). Vzácně se vyskytují dlaždicobuněčný karcinom a adenoskvamózní karcinom. Vzácné jsou i další nádory kolorekta: karcinoidy, leiomyosarkomy a nehodgkinské lymfomy. ^(8, 10, 14, 16)

1.4.1. Klasifikace TNM

T – primární nádor

TX – Primární nádor nelze hodnotit.

T0 – Bez známek primárního nádoru.

Tis – Carcinoma in situ: intraepiteliální nebo invaze do lamina propria mucosae.

T1 – Nádor postihuje submukózu.

T2 – Nádor postihuje lamina muscularis propria.

T3 – Nádor prorůstá přes lamina muscularis propria do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické nebo perirektální tkáně.

T4 – Nádor přímo porušuje jiné orgány nebo struktury a/nebo perforuje viscerální peritoneum.

Přímé šíření zahrnuje také invazi do jiných segmentů kolorekta přes serózu.

N – regionální mízní uzliny

Regionálními mízními uzlinami jsou uzliny perikolické a perirektální, uzliny podél a. ileocolica, a. colica dextra, a. colica media, a. colica sinistra, a. mesenterica inferior, a. rectalis (haemorrhoidalis) superior a a. iliaca interna.

NX – Regionální lymfatické uzliny nelze hodnotit.

N0 – V regionálních lymfatických uzlinách nejsou známky metastáz.

N1 – Metastázy v jedné až třech regionálních lymfatických uzlinách.

N2 – Metastázy ve čtyřech a více regionálních lymfatických uzlinách.

M – Vzdálené metastázy

MX – Přítomnost vzdálených metastáz nelze hodnotit.

M0 – Žádné vzdálené metastázy.

M1 – Prokázané vzdálené metastázy.

Patologická klasifikace pTNM je shodná s TNM členěním, jen doplněna o výsledek histopatologického vyšetření. Kategorie pT, pN, pM odpovídají kategoriím TNM. ⁽¹⁰⁾

1.4.2. Klasifikace dle Dukese

Stádium A – Nádor neprorůstá střevní stěnu.

Stádium B – Nádor prorůstá střevní stěnu, ale bez metastáz do uzlin.

Stádium C – Nádor s metastázami v regionálních uzlinách.

Stádium D – Nádor se vzdálenými orgánovými metastázami. ⁽¹⁰⁾

1.4.3. Klinická stádia a rozdělení dle Dukese

Stádium 0	Tis	N0	M0	
Stádium I	T1,2	N0	M0	Dukes A
Stádium II	T3,4	N0	M0	Dukes B
Stádium III	TX-4	N1,2	M0	Dukes C
Stádium IV	TX-4	NX-2	M1	Dukes D ⁽¹⁶⁾

1.4.4. Histopatologický grading

GX - stupeň diferenciaci nelze zjistit

G1 - dobře diferencovaný

G2 - středně diferencovaný

G3 - špatně diferencovaný

G4 – nediferencovaný ⁽⁵⁾

1.5. Léčba

Terapie rektálních karcinomů se řídí lokalizací nádoru a jeho rozsahem, resp. stádiem onemocnění. V léčbě se využívá všech léčebných modalit. Léčba nádorů konečníku je komplexní.

Primární operační výkon je indikován u nemocných s nádory stádia Dukes A. Typ operačního výkonu je ovlivněn lokalizací nádoru a jeho rozsahem. Onkologická léčba nemocných s nádory stádia Dukes B a C je naprosto nezbytná, neboť riziko lokální recidivy se pohybuje mezi 10% - 60% (pětileté přežití činí 33%, resp. 70%). Za optimální léčbu je v poslední době stále častěji považována předoperační chemoradioterapie, neboť ta účinně snižuje nejen počet lokálních recidiv, ale i nádorovou mortalitu a celkové přežívání nemocných ve srovnání s nemocnými, kteří jsou léčeni pouze chirurgicky. ^(8, 18)

1.5.1. Chirurgická léčba

Chirurgické metody léčby jsou nejdůležitější a nacházejí uplatnění ve všech stádiích onemocnění.

Kurativní chirurgie je hlavní léčebnou metodou lokalizovaných stádií. Nejčastějším typem operace je resekce se zachováním sfinkteru s totální mezorektální excizí, jsou využívány i staplerové techniky. U nádorů distální třetiny rekta, kde není technicky sfinkter zachovávající operace možná, se provádí abdominoperineální amputace. U karcinomů I. a II. klinického stádia má radikální chirurgický výkon kurativní účinek, u vyšších stádií se doporučuje kombinace radioterapie a chemoterapie.

Paliativní chirurgie je nezastupitelná v léčbě pokročilých a obtulujících nádorů. U nádorů rekta může být paliativním řešením elektrokoagulace, laserová koagulace nebo kryochirurgický výkon, ať již je jeho cílem zastavení krvácení nebo pokus o rekanalizaci se může indikovat tzv. peritonektomie. Tato náročná procedura je dosud nabízena jen na některých pracovištích a její dlouhodobé výsledky nejsou z onkologického hlediska přesvědčivé.

Významný přínos v léčbě představuje transanální endoskopická mikrochirurgie (TEM). Jde o metodu lokální léčby onemocnění konečníku s použitím operačního rektoskopu, který je vybaven stereoskopickou optikou. TEM v porovnání s klasickými lokálními chirurgickými metodami znamená pro pacienta menší peroperační zátěž a rychlejší rekonvalescenci. Také zachovává funkci konečníku, což pro pacienta znamená normální komfort a dobrou kvalitu života. Lokální excize pomocí operačního rektoskopu je možná jen u nádorů menších než 3 cm v průměru, které neprorůstají do svaloviny rekta a nezaujímají více než jednu třetinu obvodu rekta. ^(5, 8, 14)

1.5.2. Radioterapie

Zevní radioterapie je indikována pro nádory rektosigmatu ve vzdálenosti kolonoskopicky lokalizované do 25 cm od anu. ⁽¹⁴⁾

1.5.2.1. Předoperační radioterapie (neoadjuvantní)

Je vhodná převážně pro tumory s vysokým rizikem lokoregionálních recidiv. Jedná se o tumory prorůstající celou stěnou rekta a zasahující do perirektálního tuku, včetně invaze do lymfatických uzlin. Na rozdíl od pooperačního ozařování je při předoperační radioterapii cévní řečiště neporušené a využívá se pozitivního kyslíkového efektu při vyšší oxygenaci nádorových buněk. Bez přítomnosti chirurgem navozených tkáňových lézí lze očekávat menší akutní toxicitu. Je také menší pravděpodobnost radiačního poškození tenkého střeva, protože pooperačně často dochází k posunu jeho kliček do oblasti malé pánve, která je ozařována. Dále se zvyšuje možnost zachování funkce svěrače a v řadě případů dochází i k downstagingu tumoru a tím ke zlepšení výsledků chirurgických výkonů. Neoadjuvantní radioterapií, eventuelně konkomitantně s chemoterapií, lze dosáhnout konverze inoperabilního tumoru v operabilní a snížení rizika peroperačního rozsevu nádorových buněk v oblasti pánve a břicha. Chirurgický výkon se doporučuje za 4 až 6 týdnů po ozáření. V tomto období již dojde k odeznění akutních poiradiačních změn, ale ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření. Nevýhodou předoperační radioterapie je omezená znalost kompletního

histopatologického stagingu, tím se může zvýšit riziko tzv. overtreatmentu, tedy aplikace agresivnější léčby, která je neadekvátní danému stádiu onemocnění.

Pro předoperační, neoadjuvantní radioterapii je stanoveno několik frakcionačních režimů:

1. Neoadjuvantní radioterapie standardní frakcionací je indikována u lokálně rozsáhlých nádorů T3-4 (Dukes B,C), v případě diagnostického průkazu suspektních zvětšených lymfatických uzlin, u nízké sedících tumorů a dále u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem redukce primárního nádoru (downstaging). Na oblast malé pánve se standardní frakcionací 5 x 1,8 – 2,0 Gy/týden (do 44-45 Gy), poté se může ještě cíleně ozářit objem tumoru 5-6 Gy. Operace následuje za 4 – 6 týdnů od ukončení radioterapie.

2. Akcelerované režimy radioterapie („zkrácené“) jsou indikovány u vybraných pacientů s operabilními nádory. Nejsou vhodné u hraničně operabilních tumorů. Výhodou akcelerovaného režimu je redukce možnosti intraoperační diseminace. Zásadní nevýhodou akcelerované radioterapie je vyšší riziko vzniku pozdních ireverzibilních změn orgánů v oblasti pánve (fibróza močového měchýře, fibróza velkých cév, vznik lymfedému dolních končetin, stenózy ureterů, poškození nervových pletení, inkontinence, aj.). Na oblast malé pánve 5 x 4,0 – 5,0 Gy/týden. Operaci je nutno provést do 72 hodin od ukončení radioterapie, dříve než se projeví její akutní toxicita. (5, 6, 7, 14, 18)

1.5.2.2. Pooperační radioterapie a chemoterapie (adjuvantní)

Pooperační ozařování je indikováno u nádorů rozsahu pT3 a pT4 a při průkazu pozitivních lymfatických uzlin, při neradikální resekci (při pozitivních okrajích resekátu) a dále při fixaci tumoru k sakru nebo k stěnám pánevním, také se zvažuje u pT2 tumorů s rizikovými faktory (G3, lymfangioinvaze, angioinvaze). Výhodou v případě indikace adjuvantní radioterapie je znalost kompletní histologie. Nevýhodou je relativně vyšší akutní a pozdní toxicita radioterapie, možnost poškození tenkých kliček. Pooperační ozařování standardní frakcionací 5 x 1,8 – 2,0 Gy/týden, po dobu 5 – 6 týdnů, do celkové dávky 50-60 Gy. Po 46 Gy se PTV zmenší na oblast tumoru.

Přidání adjuvantní chemoterapie k pooperační radioterapii se zvyšuje lokální kontrola i celkové přežití. Pooperační adjuvantní chemoterapie se indikuje u pacientů s rektálním karcinomem klinického stádia II a III, tedy při patologickém stagingu pT3, pT4 a vždy v případě pozitivních lymfatických uzlin. Standardně je současně s radioterapií podáván 5-fluorouracil (425 mg/m^2 , i. v. bolus, den 1.-5.) s leukovorinem (20 mg/m^2 , i. v. bolus, den 1.-5. , interval 28 dnů), přičemž 1-2 série chemoterapie mohou být aplikovány samostatně ještě před zahájením konkomitantní chemoradioterapie. (5, 6, 7, 14, 18)

1.5.2.3. Kombinace předoperační a pooperační radioterapie

Program „sandwich“ radioterapie byl zaveden za účelem spojit efekt rychlého předoperačního ozáření s předpokládaným účinkem pooperační radioterapie. K této léčebné metodě byli indikováni nemocní s karcinomem rekta, diseminujícím do perirektálních tkání lymfatických uzlin. Ukázalo se však, že tato sandwich technika nevede k snížení počtu lokoregionálních recidiv, ani k zlepšení výsledků přežívání nemocných a navíc zvyšuje morbiditu léčby. (18)

1.5.3. Brachyterapie

Častěji je užívána intersticiální aplikace brachyterapie, a to zvláště s kurativním záměrem. Intraluminální aplikace je prováděna především v paliativní léčbě (zejména u krvácejících tumorů). Brachyterapii lze zvážit ve vybraných indikacích. Její použití lze zvážit u povrchových zhoubných nádorů rozsahu T1, T2, prokazatelně neinvazujících do perirektálního tuku, bez postižení lymfatických uzlin, u volně pohyblivých tumorů s maximální velikostí 3- 5 cm lokalizovaných aborálním okrajem do vzdálenosti 8 – 10 cm od linea dentata. Dále se doporučuje spíše pro dobře a středně diferencované tumory. Může být kombinována s lokální excizí i zevní radioterapií. Dávkování je individuální. Na onkologickém oddělení v Českých Budějovicích se u karcinomů rekta neprovádí. (14)

1.5.4. Chemoterapie

Chemoterapie je důležitou součástí komplexní léčby karcinomu rekta, zvláště v indikaci adjuvantní chemoterapie u stádia III a částečně stádia II. Dále je používána u metastatického karcinomu, recidivujících nádorů a v kombinaci se zářením jako neoadjuvantní nebo definitivní terapie inoperabilních nádorů. ^(5, 8, 18)

1.5.4.1. Neoadjuvantní chemoterapie

Prakticky vždy se kombinuje s radioterapií. Kombinace lokoregionální léčby se systémovou poskytuje řadu výhod. Přináší s sebou zlepšení celkového přežití i přežití bez známek nemoci. Některá cytostatika navíc působí i radiosenzibilizačně, tedy zesilují účinek záření. Od časného nasazení systémové terapie se očekává rovněž časné ovlivnění případných mikrometastáz. ^(5, 8, 18)

1.5.4.2. Adjuvantní chemoterapie

Asi u 50% pacientů s kolorektálním karcinomem po radikální operaci dochází ke vzniku vzdálených metastáz. Je to způsobeno přítomností mikrometastáz v době operačního zákroku. Cílem adjuvantní terapie je eradikace mikroskopického rezidua po chirurgickém odstranění primárního nádoru a regionálních uzlin. V dnešní době se doporučuje u primárních nádorů T4 a v případě postižení regionálních lymfatických uzlin (tj. u části nemocných ve II. a u všech nemocných ve III. klinickém stádiu). Základem cytostatické léčby je 5- fluorouracil potencovaný leukovorinem (kombinace FUFA). V posledních letech se do první linie adjuvantní chemoterapie prosazují inhibitory topoizomerázy I (irinotecan), a to zejména v případech, kdy lze předpokládat rezistenci vůči 5 – fluorouracilu, jako je tomu u některých rektálních karcinomů s vysokou expresí thymidilátsyntázy nebo dihydropyrimidine-hydrogenázy, která účinnost fluoropyrimidinů výrazně snižuje. ^(5, 8, 18)

1.5.4.3. Paliativní chemoterapie

Významné postavení paliativní chemoterapie v léčbě pokročilých, recidivujících nebo metastazujících nádorů, u kterých sici již nepředpokládáme kurativní efekt, ale očekáváme regresi nebo stabilizaci nádorového procesu a s tím spojený ústup funkčních poruch a potíží (zvláště bolesti) vyvolaných nádorem. Základním cytostatikem je rovněž 5 – fluorouracil. Donedávna dominovalo i. v. podání bolusu. Léčebná odpověď, která se při standardním dávkování pohybovala kolem 25%, však byla výrazně zvýšena podáváním cytostatika v kontinuální infúzi. S nástupem nových cytostatik můžeme od paliativní chemoterapie očekávat i prodloužení přežití, v takovém případě se intenzita podávané chemoterapie blíží radikální léčbě. ^(5, 8, 18)

1.5.5. Konkomitantní chemoradioterapie

Při kombinovaném způsobu léčby může být chemoterapie podávána neoadjuvantně před zářením či adjuvantně po ozáření. Při podání cytostatik před i po ozáření mluvíme o tzv. sekvenčním způsobu kombinované terapie. Chemoterapie se může podávat i současně (konkomitantně) se zářením nebo je podávána v jiných schématech uvedených způsobů aplikace obou modalit protinádorové terapii. Jednou z rozvíjejících se metod léčby v poslední době je konkomitantní aplikace cytostatik a ionizujícího záření. Při konkomitantní chemoradioterapii se zvyšuje radiosenzitivita nádorových buněk použitím vhodných cytostatik, která jsou aplikována v určitém časovém intervalu (15 minut až 8-48 hodin před či po záření, nebo kontinuálně) po určitou až celou dobu radioterapie. Tento způsob léčby je vhodný především pro léčbu lokálně pokročilých nádorů. Důvodem kombinace radioterapie s chemoterapií je zvýšení lokoregionálního účinku vzájemnou interakcí obou modalit v ozařovaném objemu a zároveň ovlivnění systémového rozsevu. Cílem přidání systémové léčby je prodloužit dobu přežití zabráněním systémové diseminaci. Při kombinaci záření a chemoterapie sledujeme záměr, aby se účinek záření a cytostatik koncentroval ve smyslu letálního účinku na nádorovou tkáň a zeslabil se v účinku na zdravou tkáň. Chemoterapie může posílit účinek záření několika způsoby.

1. Zvýšením citlivosti ozařovaných tkání, kterého lze dosáhnout podáním některých halogenovaných pyrimidinových analog, jež se inkorporují do DNA a zvyšují její fragilitu vůči záření. Nepříliš přesvědčivé účinky této metody v klinické praxi lze vysvětlit nejspíše tím, že v hypoxické nádorové tkáni je výrazně omezená inkorporace halogenovaných pyrimidinů do DNA.

2. Inhibicí opravy DNA poškozené radioterapií, kterou působí některá cytostatika blokadou enzymů odpovědných za opravu DNA poškozené zářením.

3. Ovlivněním cytokinety, resp. navozením synchronizace. Vzhledem k tomu, že buňky nacházející se v různých fázích buněčného cyklu jeví rozdílnou citlivost k záření, je cílem synchronizace převést převážnou část buněčné populace do fáze, která je zářením nejzranitelnější. Nejcitlivější jsou buňky ve fázi G_2 a na přechodu fáze G_2 a M. Nejméně citlivá vůči záření je fáze S.

4. Uplatněním kyslíkového efektu působí chemoterapie tak, že zmenší velikost nádoru. Přitom se sníží intratumorózní tlak, což vede k otevření kapilár a ke zlepšenému zásobení nádorové tkáně kyslíkem. Také difúze kyslíku k nádorovým buňkám je u menšího nádoru snazší.

5. Aplikací radioprotektivních látek se posílí účinnost radioterapie nepřímo, neboť se zvýší tolerance zdravých tkání.

Z hlediska výsledného účinku může mít kombinace radioterapie a chemoterapie účinek subaditivní, kdy např. nízká dávka cisplatiny, která nemá sama o sobě cytotoxický účinek, zesiluje výsledný efekt radioterapie, nebo účinek aditivní, kdy se efekt chemoterapie a radioterapie sčítá, popřípadě účinek potenciační (supraaditivní či synergní), kombinace je účinnější než součet účinků jednotlivých komponent. Cílem konkomitantní chemoradioterapie je dosáhnouti minimálně aditivního a v optimálním případě supraaditivního účinku. Současná aplikace chemoterapie a záření má největší efekt při využití aditivního či potenciačního účinku obou léčebných způsobů v lokální a regionální terapii nemoci.

Jednou z negativních stránek konkomitantní chemoradioterapie může být neúměrné zvýšení toxicity kombinované léčby na zdravé tkáně. Kombinovaná

chemoradioterapie může způsobit větší poškození normálních tkání ve srovnání s vedlejšími účinky při aplikaci jen jedné složky léčby. Zvýšení poškození je výsledek aditivního efektu obou modalit v určité tkáni nebo následkem poškození více tkání v jednom orgánu. ^(8, 13, 15)

1.5.5.1. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u karcinomu rekta

Konkomitantní chemoradioterapie je zatížena vyšší toxicitou a její indikace musí být zvažována zodpovědně a obezřetně. Přidání systémové chemoterapie k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí z 10% na 20-30% a zvyšuje se míra dosažení downstagingu tumoru z 30% na 50%. Pro primárně hraničně operabilní a inoperabilní maligní nádory konečnicku je indikována předoperační chemoradioterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-fluorouracilu (nitrožilně) nebo capecitabinu (tabletková forma) s cílem dosažení možného a bezpečného chirurgického řešení. Tato redukce nádoru (downstaging) může u nízko sedících nádorů konečnicku zabránit mutilující abdominoperineální resekci. Standardní frakcionací 5x1,8 Gy/týden je aplikována dávka 45 Gy na oblast malé pánve, poté zmenšeným polem na oblast tumoru 5,4 Gy (celkem 28 ozařovacích dnů; obvykle X zářením lineárního urychlovače). Chirurgický zákrok se doporučuje provést za 4-6 týdnů od ukončení neoadjuvantní kombinované léčby, kdy se plně projeví její účinek, odezní akutní změny po ozáření, ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření a dochází k maximální regresi nádoru. Před zahájením chemoradioterapie u příliš stenozujících tumorů lze zvážit provedení odlehčující kolostomie. V případě pT3, pT4 (nádor přesahuje hranice stěny konečnicku) a vždy v případě pozitivních uzlin je vhodné neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapii doplnit dalším pokračováním čtyřmi sériemi systémové chemoterapie i po chirurgickém zákroku. Konkomitantní chemoradioterapie i přes zvýšení míry rizika vedlejších účinků je zdůvodněna proti použití monoterapie zářením nebo chemoterapií lepším léčebným efektem. Prokazatelně vede ke snížení rizika lokální recidivy a vzdálené diseminace, ale má i vliv na prodloužení přežití pacientů. ^(8, 13, 15, 18)

1.5.5.2. Cytostatika používaná v konkomitantní chemoradioterapii u karcinomu rekta

1.5.5.2.1. 5-fluorouracil

Radiosenzibilizující efekt 5-fluorouracilu (5-Fu) ze skupiny pyrimidinových analogů je znám více než tři desetiletí. Ačkoliv přesný mechanismus vzájemné reakce 5-fluorouracilu s ionizujícím zářením není znám, předpokládá se synchronizační působení (ve fázi S buněčného cyklu), aktivace apoptózy a inhibice reparačních pochodů po ozáření. Už v r. 1958 Heidelberger a ostatní ukazují, že nižší dávky záření v kombinaci s 5-fluorouracilem mohou mít kurativní účinek u experimentálních tumorů, pokud jsou aplikovány současně. Také perorální analoga 5-fluorouracilu (tegafur, ftorafur) se používají v klinických studiích při radiopotenciaci léčby pokročilých stavů a recidiv nádorů konečníku.

Capecitabin (Xeloda[®], Roche) je perorální fluoropyrimidinový derivát, který se v játrech enzymaticky přeměňuje na 5-fluorouracil. Postupné uvolňování 5-fluorouracilu zaručuje protrahovaný cytostatický a radiosenzibilizující účinek. V klinických studiích se využívá v neoadjuvantní chemoradioterapii u maligních nádorů konečníku.⁽¹³⁾

1.5.5.2.2. Cisplatina

V roce 1974 Wodinsky a ostatní poprvé ukazují radiosenzibilizující efekt cisplatiny (cDDP) na experimentálních tumorech. Cisplatina brzdí opravy poruch nukleových kyselin vzniklých po ozáření. Podobný radiosenzibilizující efekt při konkomitantní chemoradioterapii je experimentálně prokázán i u analogu cisplatiny - karboplatiny.

Jsou publikovány také studie využívající v konkomitantní chemoradioterapii také oxaliplatinu, především v léčbě nádorů konečníku i v kombinaci s jinými cytostatiky (5-fluorouracil, capecitabin, raltitrexed) a se současnou léčbou zářením. Kombinace záření, cisplatiny a 5-fluorouracilu tvoří základní standardní léčebné schéma kombinované terapie u řady lokálně pokročilých nádorů (cDDP 15 mg/m², 5-Fu 400 mg/m² den 1.-5., 3 týdny pauza). Radiosenzitivní částí buněčného cyklu je přechod fází

G₂-M, méně G₁-S a G₂ fáze. Radiorezistentní částí buněčného cyklu jsou především G₀ a G₁ fáze. 5-fluorouracil působí zvláště ve fázi S a cisplatina ve fázi G₁ a S-G₂.⁽¹³⁾

1.5.5.2.3. Inhibitory topoizomeráz

Jde o deriváty kamptotecinu (topotekan, irinotekan) a etoposid, působí hlavně v S fázi cyklu a prokazují radiopotenciaci synchronizací buněčných linií. Dále blokuje reparaci změn nukleových kyselin po ozáření a indukují apoptózu. V klinických studiích jsou inhibitory topoizomerázy zkoušeny u pokročilých nádorů konečnicku.⁽¹³⁾

1.5.6. Cílená biologická léčba

Hlubší poznání molekulárních principů celého procesu metastazování, principů buněčné komunikace a přenosu signálů přispělo k rozvoji cílené molekulární biologické léčby využívající přímého zásahu klíčových cílových struktur nádorové buňky, na rozdíl od konvenční chemoterapie působící převážně na proliferující buňky.

Nitrobuněčné pochody jsou značně složité. Podnět ke spuštění kaskády nitrobuněčných pochodů přichází v podobě růstového faktoru, který po vazbě na specifický receptor zahájí řetězec dalších změn, jež vyústí v abnormální transkripci, inhibici apoptózy a ve stimulaci proliferace, angiogeneze a metastazování. K inhibici růstových faktorů a k inhibici receptorů pro růstové faktory se využívá především imunologických mechanismů resp. monoklonálních protilátek. Tyto protilátky jsou schopny vyhledat po aplikaci do těla pacienta nádorové buňky a zastavit jejich růst. Velmi studovanou oblastí je inhibice signálního přenosu. Nejvíce zkušeností doložených výsledky klinických studií je s inhibitory receptorových tyrozinkináz. Značná pozornost je věnována induktorům apoptózy a inhibici angiogeneze.

Cílená molekulární léčba je realitou v klinické praxi v léčbě karcinomu prsu, tlustého střeva a konečnicku a bronchogenního karcinomu. Ve srovnání s konvenční chemoterapií přináší tento léčebný způsob jiné spektrum nežádoucích projevů, převládají projevy alergického typu a kožní změny. Nežádoucí projevy odezní většinou brzy po přerušení léčby.

Tato léčba se může používat i v kombinaci s chemoterapií a je určena pro pacienty s metastázami (s pokročilým onemocněním).^(8, 13, 22, 25)

1.5.6.1. Léčba monoklonálními protilátkami

Dříve se protilátky pro léčebné účely získávaly od zvířat, kterým byla podávána cizorodá látka (například hadí jed). Kromě požadované protilátky (například proti hadímu jedu) však sérum obsahovalo velké množství jiných protilátek, což způsobovalo řadu komplikací. Dnes se průmyslově vyrábějí protilátky vytvářené jedním buněčným klonem (monoklonální protilátky) zaměřené specificky proti jednomu antigenu, například proti buněčnému receptoru. Protilátka je bílkovinné povahy a pokud člověku podáme protilátku vytvořenou zvířecími buňkami, může být organismem rozpoznána jako cizí antigen, což vede k nežádoucím reakcím. Vědci již dokáží kombinovat malou část zvířecí protilátky (část rozpoznávající antigen) a větší část lidské protilátky - takovým protilátkám se říká humanizovaná protilátka. Při jejím použití je riziko reakce na podanou protilátku výrazně sníženo.^(8, 13, 25)

1.5.6.1.1. Bevacizumab v léčbě karcinomu rekta

Bevacizumab je indikován jako terapie první volby v léčbě metastazujícího karcinomu rekta v kombinaci s intravenózně podávaným 5-fluorouracilem/kyselinou folinovou nebo intravenózně podávaným 5-fluorouracilem/kyselinou folinovou/irinotekanem. Běžně je bevacizumab používán i s režimy obsahujícími kapecitabin a oxaliplatinu. Použití bevacizumabu v monoterapii není vhodné. Bevacizumab je nutné podávat do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity i při přerušení souběžné chemoterapie. Bevacizumab řadíme mezi monoklonální protilátky i do antiangiogenní léčby. Nádor potřebuje ke svému růstu přísun kyslíku a živin z okolních cév. Pokud je nádorové ložisko větší než 2 mm, k jeho zásobení již nestačí stávající cévní síť. Vlivem nedostatku kyslíku začíná nádor produkovat bílkovinu nazývanou vaskulární (cévní) endoteliální růstový faktor (používá se anglická zkratka VEGF). Tato bílkovina působí na buňky cév (endotelie), které pod jejím vlivem

vytvářejí nové cévy vyrůstající směrem k nádoru. Nové cévy nevytvářejí pravidelnou síť, přísun živin, kyslíku, ale i léků je nedokonalý. Bevacizumab je protilátka proti VEGF – váže se na něj a tím znemožňuje, aby působil na buňky cév. Jeho působením se nejprve cévní síť nádoru "normalizuje", což mimo jiné umožňuje lepší průnik protinádorových léků do nádoru. V dalším období znemožňuje vytváření nových cév, bez kterých se nádorovému ložisku nedostávají živiny a kyslík a růst nádoru je tak znemožněn.

Kontraindikace: přecitlivělost na léčivou látku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky, těhotenství. Bevacizumab je kontraindikován u pacientů s neléčenými metastázami v CNS. V současné době není k dispozici žádný klinický ani biochemický marker, podle kterého by bylo možno vybírat nemocné k léčbě. Korigovaná hypertenze není kontraindikací léčby bevacizumabem. U všech nemocných je nutné v průběhu léčby monitorovat krevní tlak, při výskytu nové nebo zhoršení stávající hypertenze se doporučuje přerušit léčbu bevacizumabem do úpravy hodnot. Výskyt arteriální tromboembolie (mozkové cévní příhody, přechodné ischemické ataky, infarkt myokardu) v anamnéze nebo věk nad 65 let souvisí se zvýšeným rizikem vzniku arteriálních tromboembolických příhod během léčby bevacizumabem. Proto je nutné věnovat těmto pacientům během léčby přípravkem bevacizumab zvýšenou pozornost, věk nebo pozitivní anamnéza však samy o sobě nejsou kontraindikací.

Dávkování: 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny. ^(8, 13, 25, 26)

1.5.6.1.2. Cetuximab v léčbě karcinomu rekta

Cetuximab je monoklonální protilátka, která se váže na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR), což je antigen nacházející se na povrchu určitých nádorových buněk. Výsledkem této vazby je, že nádorová buňka nemůže dále přijímat zprávy, které potřebuje pro svůj růst, vývoj a metastazování. Cetuximab je indikován v kombinaci s irinotekanem k léčbě pacientů s metastazujícím rektálním karcinomem, který

exprimuje receptor epidermálního růstového faktoru, po selhání cytotoxické léčby zahrnující irinotekan. Léčba se provádí do progresu základního onemocnění .

Kontraindikace: cetuximab je kontraindikovaný u pacientů s přecitlivělostí na preparát.

Vedlejší účinky: kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneformní vyrážka, pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza. Byla pozorována korelace mezi intenzitou kožní reakce (akné) a dobrým efektem léčby.

Dávkování: irinotekan nesmí být podáván dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem. Ve všech indikacích se cetuximab podává jednou týdně. První dávka cetuximabu je 400 mg/m²/ tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m²/. Při úvodní dávce je doporučená doba infuze 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut. ^(8, 13, 25, 26)

1.6. Nežádoucí účinky radioterapie u karcinomu rekta

Při léčbě nádorových onemocnění ionizačním zářením dochází ke změnám i v normálních zdravých tkáních. Tyto reakce jsou často nevyhnutelné, zvláště za předpokladu dostatečného ozáření nádoru. Rozsah a velikost reakce závisí na velikosti ozařovaného objemu, na dávce záření a frakcionaci, na druhu záření. Dále ji ovlivňuje individuální vnímavost organismu k záření, věk, celkový stav nemocného, kombinace s chemoterapií a celá řada dalších okolností. V závislosti na objevení vedlejších účinků můžeme toxicitu radioterapie z hlediska času rozdělit na akutní (časná), která vzniká během léčby a do tří měsíců po léčbě, a chronickou (pozdní), jež se projevuje až v období 3 – 18 měsíců nebo i více let po léčbě. Akutní změny jsou reverzibilní, chronické však ireverzibilní. ^(8, 19)

1.6.1. Akutní nežádoucí účinky radioterapie

1.6.1.1. Postradiační syndrom

Při léčbě zářením dochází k průvodním jevům-subjektivním obtížím i objektivním změnám, které souborně nazýváme postradiačním syndromem. Postradiační syndrom se subjektivně projevuje celkovou únavou, letargií, bolestmi hlavy, snížením chuti k jídlu, nauzeou až zvracením. Objektivně pozorujeme změny v krevním obraze a ve funkcích některých orgánů vystavených záření. Postradiační syndrom je komplexem následků účinku záření na organismus, destrukcí nádorové tkáně a psychického stavu nemocného. ^(8, 19)

1.6.1.2. Poškození krvetvorby

Poškození krvetvorby závisí na velikosti ozařovaného objemu a použité dávce záření. Riziko je největší při velkoobjemovém ozařování nebo při ozařování pánve a narůstá při kombinaci s myelotoxickou chemoterapií. Při kombinované terapii se výrazně zvýší riziko hematologických komplikací, leukopenie, trombocytopenie, anémie se vyvíjí obvykle později. Tím dochází k oslabení obranyschopnosti organismu - k imunosupresi, což je dalším vedlejším účinkem jak záření, tak i chemoterapie. Je známo, že nemocní s nádory mohou být daleko vnímavější na infekci vzhledem k sníženému počtu funkčních leukocytů. Pokles krevních elementů může vyústit v infekční komplikaci, tzv. febrilní neutropenii, která se projevuje teplotami nad 38°C, výrazným poklesem hodnot leukocytů, dále slizničními reakcemi, průjmy a i krvácivými projevy na kůži a do sliznic. Při této život ohrožující komplikaci je nutná intenzivní léčba za hospitalizace. ^(8, 19)

1.6.1.3. Poškození kůže

Poškození kůže závisí na dávce, frakcionačním režimu, ozařovací technice a použitém zdroji záření. Při moderní radioterapii megavoltážními ozařovači není maximální dávka záření soustředěná na povrch kůže. Kožní reakci lze očekávat při

ozařování kožních nádorů nebo při ozařování, kdy cílový objem zasahuje až k povrchu kůže. Při konkomitantní chemoradioterapii stoupá četnost i závažnost radiační dermatitidy. Projevuje se vliv cytostatik na zvýšení citlivosti ozařované kůže. U nádorů konečníku bývá výrazná. Akutní reakce na kůži při ozařování se objevuje v několika podobách:

Radiodermatitis erythematosa (erytém) - vzniká jako reakce I. stupně po ozáření již za 24 hodin až za několik dní latence. Časný erytém se projevuje zčervenáním kůže na vstupním poli, nepřesně ohraničen, s pocitem svědění až pálení. Vzniká brzy po ozáření a odeznívá po 3 až 4 dnech. Druhá vlna přichází mezi 7. až 10. dnem. Pozdní erytém se objevuje mezi 4. až 6. týdnem, kůže je tmavší, může být lehce edematózní a erytém může přejít do pigmentace nebo do stadia suché deskvamace (kůže je suchá, drobně se olupuje) do II. stupně-vlhké deskvamace.

Radiodermatitis bullosa (vlhká deskvamace) - vznikají puchýře, které někdy splývají, kůže se olupuje a obnažuje mokravou plochu. Ozařovaná kůže je edematózní, objevuje se palčivá bolest. Hojení je zdlouhavé a na okraji se vytvářejí bělavé jizvy s hyperpigmentací.

Radiodermatitis necrotica (časný vřed) - jako reakce III. stupně se objevuje po jednorázové velké dávce již za 1 - 2 dny jako fialové zrudnutí, zduření, provázené palčivou bolestivostí. V něm dochází do 2 - 3 týdnů k rozpadu. U frakcionovaného ozařování se rozpad ve vzniklém deskvitem infiltrátu může projevit až za 6 – 8 týdnů po skončené léčbě zářením. ^(8, 19)

1.6.1.4. Poškození střevní sliznice

Sliznice tenkého střeva je vůči záření nejcitlivější částí trávicí trubice, přičemž epitel mezi klky je vůbec nejcitlivějším místem. V tenkém střevě dochází k radiačnímu poškození při ozařování břicha a často i oblasti pánve. Již po malých dávkách záření dochází k edému sliznice, jejímu překrvení, snadno se vytvářejí vředy. Dochází k meteorismu. Klinickým projevem střevní reakce je průjem. Častým projevem je také enteritida. Celková dávka, frakcionace, přidružené cévní onemocnění a předcházející chirurgický výkon jsou základními faktory zvyšujícími riziko komplikací. Enteritida se

projeví bolestmi břicha, malabsorpčním syndromem nebo krvácením do trávicího ústrojí.

I když je sliznice tlustého střeva a rekta odolnější na záření, objevují se na ní podobné změny jako na tenkém střevě. Zejména rektum bývá mnohem více zatíženo zářením. Vzniká proktokolitida po dávce 55 Gy. Sliznice je zánětlivě změněná, zduřená, červená, snadno krvácí. Proktokolitida je dále provázána průjmy a tenesmy. Na sliznici konečníku mohou vzniknout ploché nebo hluboké vředy. Někdy vznikají hned, jindy až po velmi dlouhé latenci (5 - 6 let) . U žen se může objevit rektovaginální píštěl. Jizevnaté hojení rekta může způsobit úplnou stenózu. ^(8, 19)

1.6.1.5. Poškození urogenitálního systému

Poškození urogenitálního systému je časté při ozařování malé pánve pro nádory rekta, ale i pro nádory prostaty, děložního hrdla nebo močového měchýře. Ledviny jsou velmi radiosenzitivní. Radiační nefritida obvykle vzniká za 6 měsíců až 1 rok po ozařování. Klinicky se projevuje anémií, hypertenzí, albuminurií, únavou, bolestmi v bederní oblasti, otoky kolem kotníků. Radiační nefritida se v dnešní době objevuje spíše výjimečně, neboť při moderních ozařovacích technikách se lze vyvarovat překročení kritické dávky 20 Gy stíněním ledvin. Močový měchýř je na záření vcelku rezistentní. Relativně vysoká tolerance je snížena zánětlivými změnami a chirurgickými zákroky. 50 Gy za 5 týdnů nepředstavuje riziko vážných akutních ani pozdních změn. Přechodně se objevuje akutní radiační cystitida s častým močením, nucením na moč, pálením při močení. Po vyšších dávkách záření vznikají přibližně u 5% nemocných ulcerace a při ozáření celého močového měchýře ve 25 - 50% těžká hemoragická cystitida s mnohočetnými ulceracemi, trvající mnoho týdnů a přecházející do chronického stádia. Hemoragická cystitida se objevuje většinou v odstupu od 3 měsíců do 10 let po radiaci. ^(8, 19)

1.6.1.6. Poškození reprodukčních orgánů

Reprodukční orgány jsou značně radiosenzitivní a projevy dysfunkce mohou nastat již po dávce 0,5 - 1,5 Gy. U mužů vedou dávky od 1,5 Gy k přechodné supresi spermatogeneze. Trvání azoospermie závisí na dávce. Po dávce 2 - 3 Gy trvá zotavení kolem 3 let, po 4 – 6 Gy může azoospermie přetrvávat až 5 let. Dávky vyšší než 6 Gy vedou většinou k trvalé sterilitě. Účinek radiace na fertilitu u žen závisí na věku, ozařované oblasti a dávce. Po dávce 1,5 Gy může dojít k opoždění menstruace. Dávka mezi 5 - 6 Gy již může potlačit ovariální funkce. Ochrana vykrytím gonád není dostačující vzhledem k rozptýlenému záření, ale dávku záření omezí. ^(8, 19)

1.6.2. Pozdní nežádoucí účinky radioterapie

Po ozařování mohou vzniknout ve tkáních a orgánech pozdní reakce jako ireverzibilní změny způsobené zářením. Vznikají po různě dlouhé latenci (několik týdnů až let). Někdy vznikají na podkladě akutní reakce po ozáření, kdy akutní změny přecházejí v chronické, někdy vznikají bez předchozích klinicky rozpoznatelných změn. Pozdní změny po ozáření se obvykle vyvíjí pomalu, plíživě a mají progresivní charakter. ^(8, 19)

1.6.2.1. Pozdní účinky na kůži a podkoží

Objevují se někdy až za dlouhou dobu (i za několik let) po ozařování nebo jako konečné stadium radiodermatitidy II. a III. stupně. Kůže se stává méně pružnou, suchou, neboť tvorba mazu i potu je snížena nebo ustává úplně zničením příslušných žlázek zářením. Atrofie kůže se v podobě jemného svraštění objevuje za rok nebo za několik měsíců někdy i po akutní reakci. Nedojde-li k atrofii kůže do 12 - 18 měsíců po ozáření, neobjeví se již vůbec. Když však k ní dojde, zůstává trvalým jevem. Atrofická kůže je málo odolná proti zevním škodlivinám, snadno praská a ekzematizuje se.

Teleangiektázie, které se jeví jako jemně vinuté červenavé proužky pavoukovitě rozšířených vlasečnic, se objevují obvykle do roka po reakci II. a III. stupně. Nedojde-li k jejich vzniku do 2 let po ozařování, neobjeví se již vůbec.

Pigmentace, hnědavé zbarvení kůže, se objevuje po akutních reakcích I. a II. stupně. Trvá řadu měsíců a let, po větších reakcích zůstává natrvalo.

Chronický vřed vzniká buď přímo z akutního vředu nebo na podkladě chronické radiodermatitidy. Někdy i po nepatrném poranění nebo jiné dráždivé noxy (slunění, tlak oděvu,...) vznikají praskliny. Bolest se na rozdíl od akutního vředu nemusí projevit.

Fibróza a fibroskleróza kůže a podkoží jako proliferální změny mohou vznikat souběžně s atrofií kůže. Kůže je tuhá a bílá. ^(8, 19)

1.6.2.2. Pozdní změny střevní sliznice

Pozdní změny na střevě jsou nejčastějšími komplikacemi při ozařování břicha. Akutní reakce postihuje hlavně sliznici, pozdní reakce hlavně podslizniční vazivo a stěnu střeva. Vzniká obstrukce, edém, atrofie, píštěle a uvolnění chirurgické anastomózy (pokud byla provedena). Symptomy pozdního poškození střev se začínají objevovat za 2 měsíce až 2 roky po skončené léčbě zářením. Riziko poškození střev se zvyšuje při kombinované terapii, kdy je podáván 5 - fluorouracil. Může se objevit i rektovaginální píštěl. Hojení krvácejících vředů na sliznici rekta trvá dlouho a může dojít k úplné stenóze rekta. ^(8, 19)

1.6.2.3. Pozdní změny urogenitálního systému

Chronické změny po záření na ledvinách postihují glomeruly a tubuly. Selhávání ledvin s proteinurií postupuje obvykle pomalu a trvá i léta. U močového měchýře po dávkách 60 Gy/ 6 týdnů vznikají hemoragické cystitidy, které mohou dlouho přetrvávat a vedou k těžkým uroinfekcím a sraštění močového měchýře s obstrukcí.

K velmi pozdním účinkům radioterapie počítáme také mutagenní účinky a na jejich podkladě vznikající sekundární malignity. ^(8, 19)

1.7. Nežádoucí účinky chemoterapie u karcinomu rekta

Chemoterapie je více odpovědná za zvýšení toxicity u rychle proliferujících tkání (kostní dřeň, epitel trávicího ústrojí, buňky vlasového folikulu, zárodečné pohlavní buňky, embryonální tkáň), ovšem podílí se i na zvýšení pozdních účinků léčby (kardiotoxicita, neuropatie, duplicitní tumory - sarkomy, leukémie, karcinom štítné žlázy, kožní nádory, aj., které vznikají na základě předcházející onkologické léčby; incidence duplicitních tumorů je po kombinované terapii vyšší a nejvíce se projeví v období 15 - 20 let po léčbě). Výskyt toxicity a intenzita toxických příznaků nezávisí jen na povaze cytostatika, ale zejména na dávce, a to jak na dávce jednotlivé, tak v některých případech na celkové dávce kumulativní. Nelze ovšem opomenout, že určitá dávka cytostatika, jejíž únosná toxicita byla opakovaně prověřena, může nemocného těžce poškodit, pokud se zpomalí vylučování cytostatika (choroby ledvin, choroby jater), nebo je-li inhibována jako metabolická inaktivace. Mimoto existují značné individuální rozdíly mezi nemocnými, kdy při stejných dávkách jsou projevy toxicity značně rozdílné. ⁽⁸⁾

1.7.1. Hematologická toxicita

1.7.1.1. Poškození krve tvorby

Výskyt různého stupně poškození krve tvorby po léčbě cytostatiky vyplývá z vysoké proliferační aktivity krve tvorné tkáně. K přesnějšímu posouzení stupně poškození je nutné hodnotit stav krve tvorby na základě komplexního hematologického vyšetření, včetně nálezu v kostní dřeni. Za normálních okolností jsou všechny krevní elementy v rovnováze. Jejich průběžné ztráty jsou vyrovnány jejich novou tvorbou. Plynulá obnova krevních elementů je zajištěna existencí nediferencovaných kmenových buněk, které jsou schopny postupně diferenciací na zralé hemopoetické buňky všech řad a proliferací zajišťující jejich vlastní sebeobnovování. Poškození krve tvorby se může projevit jako: granulocytopenie nemusí být důsledkem porušení krve tvorby cytostatikem. Příčina může být v útlumu krve tvorby způsobené útlakem dřene

metastazujícím nádorem nebo může podílet zvýšená utilizace krvinek v periférii . Proces vyžívání a intenzita proliferace , nejsou ve všech zárodečných řadách stejné. Závisí na délce přežívání, která činí u erytrocytů 120 dní. U trombocytů 5-7 dní a u granulocytů 6 – 10h. Zejména dočasná porucha erythropoézy se zpravidla neprojeví vůbec. Závažnost a charakter poškození krvetvorby závisí na různých okolnostech, z nichž nejdůležitější jsou:

1. Druh cytostatika - resp. jeho způsob zásahu do buněčného cyklu. Cytostatika s účinností i na buňky klidové mají vysokou hematologickou toxicitu právě pro schopnost vyplenění všech pluripotentních prekurzorů hemopoetických buněk. Fáze specifická cytostatika působí depleci v proliferujícím poolu.

2. Dávka cytostatika - malé nadprahové dávky způsobují morfologické abnormality v kostní dřeni, vyšší dávky poškodí zpravidla nejprve myeloidní řadu, pak následuje poškození destičkové krvetvorby. Anémie bývá projevem až vysokých nebo opakovaných dávek. Obzvláště vysoké dávky zničí hemopoetickou tkáň úplně.

3. Nesprávné načasování jednotlivých dávek při opakovaném podání cytostatik může nepříznivě ovlivnit zotavení poškozené krvetvorby.

4. Při odhadu hematologické toxicity před zahájením cytostatické léčby je nutno mít na zřeteli stav hemopoetické tkáně. Zejména je nutno posoudit regenerační schopnost kostní dřene , která se snižuje s přibývajícím věkem nebo po předchozí radioterapii či chemoterapii. Nelze opomenout ani infiltraci dřene nádorem nebo fibrotickou přestavbu. ⁽⁸⁾

1.7.2. Gastrointestinální toxicita

Inhibice proliferace buněk epitelu může postihnout kterýkoliv úsek trávicí trubice a vede ke snížení rychlosti obměny buněk. Nejčastějším klinickým projevem je mukozitida se sklonem ke vzniku ulcerací. V dutině ústní může být stomatitida komplikována xerostomií, která vzniká účinkem cytostatik na slinné žlázy. V jícnu lze asi u 15% nemocných prokázat ezofagitidu středního až těžkého stupně, nejčastěji mykotického původu. V žaludku a duodenu se nežádoucí účinky chemoterapie vyskytují výjimečně. V tenkém střevě může porucha plynulé obnovy funkčně

diferencovaných epitelíí působit malabsorpci. V tlustém střevě může dojít k rozvoji kolitidy, která bývá nejčastěji vyjádřena v oblasti céka a colon ascendens. Změny na sliznici odpovídají většinou obrazu hemoragického stadia ulcerózní kolitidy.

Funkční poruchy se projevují zejména poruchami střevní pasáže. V klinickém obraze pak dominují pocity plnosti, meteorismus, průjmy či zácpa.

Nevolnost a zvracení mohou být vyvolány vlastním nádorovým onemocněním, častěji jsou však důsledkem chemoterapie. ⁽⁸⁾

1.7.3. Poškození jater a pankreatu

Poškození jater chemoterapií je méně časté díky jejich značné detoxikační schopnosti. Mírné známky jaterního poškození se projeví vzestupem jaterních enzymů. Důsledkem léčby cisplatinou nebo L-asparaginázou může být tuková degenerace. Riziko poškození jater je vyšší u nemocných se stávajícím onemocněním jater. Zde je nutno redukovat zejména dávky cytostatik, které se vylučují převážně játry.

Poškození pankreatu ve smyslu akutní pankreatitidy bylo popsáno po L-asparagináze a azathioprinu. Pankreatitida je zpravidla edematózní. ⁽⁸⁾

1.7.4. Poškození kůže a kožních adnex

Toxický účinek se může projevit i v kůži samotné, jedná se o změnu pigmentace. Nitrožilní podání 5-fluorouacilu může způsobit hyperpigmentaci v průběhu žíly, do níž byl lék aplikován. Běžnou komplikací je kožní rash, jež se může objevit po aplikaci cytostatik, ale i po některých hormonálních přípravcích. Časté jsou celulitida nebo nekróza kůže po paravenózní aplikaci. Zvláštním dermatologickým projevem toxicity je erytém až exfoliativní dermatitida v oblasti vystavené radioterapii. Mohou vznikat i alergické kožní reakce.

Z kožních adnex jsou nejčastěji poškozeny vlasové folikuly. Ve folikulech probíhá živá proliferace a část buněk se nachází ve fázi klidové. Proto antiproliferativní účinek chemoterapie postihne většinu vlasových folikulů. Zástava buněčného dělení

ve vlasovém folikulu omezí růst vlasů, dorůstající část je strukturálně nedokonalá a vlas se láme na úrovni epidermis. Vzniklá alopecie je většinou reverzibilní a po skončení chemoterapie vlasová pokrývka doroste.

Poškození nehtů jako projev toxicity chemoterapie je relativně vzácné. Pigmentace nehtů může nastat u podání 5 - fluorouracilu. ⁽⁸⁾

1.7.5. Kardiotoxicita

Projevuje se srdeční arytmii, srdečním selháním nebo ischemií nejspíše na podkladě spazmu koronárních cév. Závažnější a patogeneticky odlišné poškození srdce mohou způsobit cytostatika účinkující interkalárním mechanismem, jako jsou antracykliny, deriváty antracenu a akridinové deriváty, projevující se jako cytostatická kardiomyopatie s vývojem městnané srdeční slabosti v různé formě. Akutní účinek se projeví během několika hodin po aplikaci supraventrikulární tachykardií. Podáme-li cytostatikum jako bolus nebo v krátkodobé infuzi, změny bývají přechodné a častější. Subakutní účinek se projeví během dnů jako myokarditida nebo perikarditida. Nejzávažnější je chronický účinek, který se objeví za týdny po léčbě. Projevuje se jako kardiomyopatie, často s městnanou srdeční slabostí. Riziko kardiotoxicity zvyšují některé rizikové faktory zejména: dávkovací schéma (nižší riziko mají opakované dávky, dlouhodobá infúze), současné onemocnění srdce (ischemická choroba srdeční, hypertenze, dekompenzovaná srdeční vada), věk nad 65 roků, malnutrice, předchozí ozáření mediastina a současná léčba jinými cytostatiky. ⁽⁸⁾

1.7.6. Vaskulární toxicita

Nežádoucí účinky chemoterapie projevující se na cévním systému patří k vzácnějším projevům toxicity, pokud jsem nezahrneme poškození endotelu po aplikaci cytostatika ve formě bolusu. Z ostatních projevů vaskulární toxicity je vazospasmus, který se může týkat koronárních cév, cerebrálních cév a malých končetinových cév. Tímto mechanismem se vysvětlují případy myokardiální ischemie popsané po kontinuálních infúzích 5 – fluorouracilu. Po léčbě tamoxifenu a

po kombinované chemoterapii obsahující bleomycin a antracykliny byly popsány trombózy. Vznik trombotických komplikací vzniká v důsledku poškození endotelu, snížením fibrinolytické aktivity a zvýšením koncentrace fibrinopeptidu. ⁽⁸⁾

1.7.7. Pneumotoxicita

Nejčastěji se plicní změny vyskytují v souvislosti s léčbou bleomycinu. Překročení kumulativní dávky vede ke vzniku intersticiální plicní fibrózy. Riziko vzniku plicní fibrózy se zvyšuje předchozím i následným ozářením plic, inhalací čistého kyslíku, přibývajícím věkem a význam má i aplikační cesta, jelikož stoupá riziko po nitrožilním podání bolusu. Rozvoji klinických příznaků jako je suchý kašel, dušnost, tachypnoe, předchází postupné snižování difúzní plicní kapacity. Plicní změny se mohou projevit se značnou latencí. Dále mezi cytostatické plíce jsou zahrnovány intersticiální plicní infiltráty. Vyskytují se po léčbě methotrexátu, méně často po cyklofosfamidu, většinou bilaterální, charakterizované v histologickém obraze příměsí eozinofilů, plazmocytů a makrofágů. Vznik nezávisí na celkové podané dávce ani na schématu podání. Je často provázen horečkou. Pneumonitida alergického typu může vyvolat prokarbazin. Po léčbě vysokými dávkami cytosin arabinosidu byl popsán plicní edém, patrně jako důsledek zvýšené permeability kapilár způsobené cytostatikem. Klinicky se projevuje jako syndrom ARDS (acute respiratory distress syndrom) náhle vzniklý těžkou dušností. Po léčbě mitomycinem C se může vyskytnou pleurální výpotek, po léčbě taxolem, v rámci hypersenzitivní reakce se může objevit bronchospasmus. ⁽⁸⁾

1.7.8. Nefrotoxicita a urotoxicita

Poškození ledvin může být způsobeno nepřímým nebo přímým účinkem některých cytostatik na ledviny. Nepřímé poškození ledvin vyvolané cytostatickou léčbou, jako důsledek hyperurikémie (tzv.urátová neuropatie) vzniká při rychlé dezintegraci nádorové tkáně energetickou chemoterapií (syndrom z akutní lýzy tumoru). Uvolní se značné množství nukleových kyselin, které jsou metabolizovány na kyselinu

močovou. Ta pak může při vysoké plazmatické koncentraci precipitovat v kyselém prostředí distálních a sběrných kanálků a způsobit anurii. Přímé poškození ledvin cytostatikem může být způsobeno také mechanicky, srážením cytostatika v ledvinných kanálcích. Tímto mechanismem se vysvětluje nefrotoxicita methotrexátu. Při zvýšené koncentraci tohoto metabolitu dojde, zejména v prostředí nízkého pH v ledvinách, k jeho vysrážení, k blokáde tubulů a k anurii. Přímé toxické účinky se zpravidla objevují u cisplatin, karmustin, streptozotocin, mitomycin C. Cisplatina a mitomycin působí nekrózu distálních tubulů projevující se v mírnější formě jako hypomagnezémie. Za to Streptozotocin působí hrubou poruchu funkce tubulů, jež se projeví proteinurií, hypokalémií. Patologicko-anatomickým substrátem je atrofie tubulů nebo tubulointersticiální nefritida. Po vysokých dávkách cyklofosfamidu nebo ifosfamidu se mohou vyskytnout toxické účinky na distálním tubulusu, které se projeví za 4-6 hodin poruchou exkrece vody a k diluční hyponatrémii nebo-li otravě vodou. Nepřiměřená vyvolaná sekrece ADH cytostatikem, která je následně zodpovědná za hyponatrémii a pokles osmolality krve. Pozdní projev toxicity po alkylačních derivátech močoviny nebo po dávkách nad 1500mg/m² může vzniknout intersticiální nefritida až postupná atrofie ledvin, jež může vyústit až ve fatální anurii. Po léčbě mitomycinem C se setkáme z hemolyticko - uremickým syndromem na podkladě mikroangiopatické hemolytické anémie. Dochází k tvorbě fibrinových depozit v arteriolách a k nekróze glomerulů.

Podáním cyklofosfamidu a zejména ifosfamidu se mohou projevit toxické účinky též v močovém měchýři, jako hemoragická cystitida. Změny na sliznici močového měchýře jsou vyvolány vylučovanými metabolity. ⁽⁸⁾

1.7.9. Neurotoxicita

Po intrathékálním podání cytostatik se objevuje meningeální dráždění na podkladě akutní arachnoidity. Příčinou mohou být některé preparáty jako je methotrexát, cytarabin, thiotepa, ale i nevhodné solvens, v němž je rozpuštěné cytostatikum aplikováno. Dále může mít za následek vznik encefalopatie, převážně je-li kombinována s ozářením CNS nebo při systémovém podání vysokých dávek. Následkem demyelinizace může vzniknout dočasná nebo trvalá paraplegie. Akutní

cerebelární syndrom byl popsán po podání prokarbazinu, hexamethylmelaminu a spirogermaniu pyramidových analogů spolu s alopurinolem.

Neuropatie se většinou týká periferních nervů a bývá nejčastěji pozorována po léčbě alkaloidy. Vzniká jako důsledek axonální degenerace na podkladě vazby cytostatika na tubulin axonálních mikrotubulů. Klinicky se projevuje útlumem šlachových reflexů až areflexi, parestéziemi, slabostí dolních končetin až poruchami chůze. Po podání cisplatiny se popisuje neuropatie tzv. rukavicového a ponožkového typu, s maximálními projevy v typických končetinových oblastech. Na podkladem demyelinizace po akumulaci platiny v neuronech. ⁽⁸⁾

1.7.10. Gonadální toxicita

Toxický účinek cytostatik se u obou pohlaví projevuje destrukcí zárodečných buněk. U mužů dochází k oligospermii, event. k azospermii, kdežto Leydigovy buňky produkující androgeny mohou poškození uniknout. Vysoké dávky způsobí trvalou sterilitu, dojde i k poškození Leydigových buněk, dochází poklesu testosteronu, což se projevuje ztrátou libida. U žen mizí se zánikem zárodečných buněk sekrece estrogenů a gestagenů, dochází k fibrotizaci vaječnicků při náhradě zaniklých folikulů vazivem. Výsledkem je amenorea a sterilita. Podle stupně poškození je buď dočasná, kdy je s určitým časovým odstupem možná koncepce nebo trvalá, kdy vzniká předčasná menopauza s četnými nepříjemnými průvodními příznaky jako návaly horka, nespavost, podrážděnost, rychlejší vývoj osteoporózy. Toto vede ve značném procentu k dyspareunii, ke ztrátě libida a k frigiditě. Stupeň poškození gonád závisí na druhu a dávce podaného cytostatika, tohoto zejména musíme dbát u cytostatik a alkylačním účinkem. Rozdíly v toxickém účinku jsou dány rozdílným mechanismem účinku. Ireverzibilní změny působí zejména dibrommanitol a busulfan již při krátkodobém podávání. U cyklofasmidu dávka nad 10 g působí většinou ireparabilní poškození. Také kombinovaná chemoterapie často poškodí gonády, závisí však na složení kombinace. Reverzibilita poškození je závislá na věku nemocného v době léčby. ⁽⁸⁾

2. Cíl práce a hypotéza

Cílem práce bude srovnání toxicity chemoradioterapie u pacientů nad 60 let s nádory konečníku. Dále zpracuji údaje o pohlaví, věku, klinickém stádiu onemocnění, mediánu přežití, plánovaném dokončení léčby, toxicitě zaměřené na průjmy a močové infekce, krevním obrazu, kde se především zaměřím na hodnoty hemoglobinu, leukocytů a trombocytů.

2.1. Hypotéza

U starších pacientů se kombinovaná léčba projevuje vyšší toxicitou než u mladších pacientů.

3. Metodika

První, teoretickou, část bakalářské práce jsem zpracovala na základě analýzy uvedené literatury. Druhou, praktickou, část bakalářské práce jsem zpracovala na základě vybraného souboru pacientů. Budu porovnávat toxicitu chemoradioterapie u dvou souborů pacientů starších a mladších 60 let. Data byla čerpána z archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice a. s. za období 2003-2007.

4. Výsledky

4.1. Soubor pacientů starších 60 let

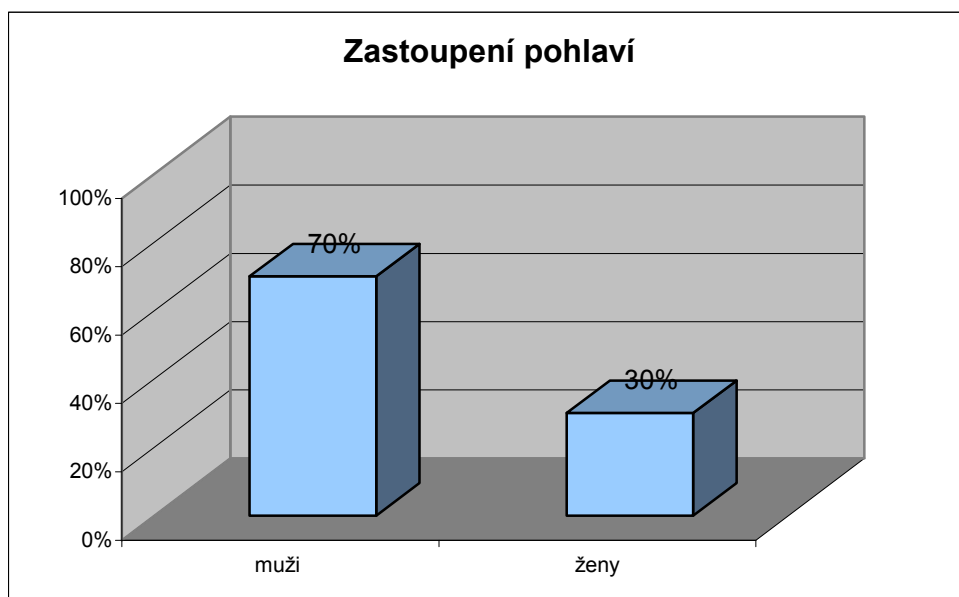
4.1.1. Určení souboru pacientů

V souboru je zařazeno 20 pacientů. Všichni pacienti měli histologicky prokázán karcinom rekta. Byli léčeni předoperační konkomitantní chemoradioterapií na onkologickém oddělení Nemocnice v Českých Budějovicích, a. s.

4.1.2. Procentuální výpočet zastoupení pohlaví

Celkový počet pacientů s karcinomem rekta je 20.

Graf č. 1



V souboru pacientů je 14 mužů, tj. 70% a 6 žen, tj. 30%.

4.1.3. Určení průměrného věku

Průměrný věk zjistíme pomocí aritmetického průměru. Sečteme všechny věkové hodnoty ze souboru a vydělíme počtem pacientů.

Nejmladšímu pacientovi bylo 62 let a nejstaršímu 81, věkový průměr činil 69 let.

4.1.4. Určení mediánu věku

Medián je střední hodnota. Medián (označovaný Me nebo x) znamená hodnotu, jež dělí řadu podle velikosti seřazených výsledků na dvě stejně početné poloviny. Věkové rozmezí je v souboru 62 - 81 let.

Jestliže počet prvků (n) v souboru je sudé číslo, jsou prostřední hodnoty 2 a medián je aritmetický průměr těchto dvou hodnot. Me je jakékoli číslo z intervalu $(x_{n/2}, x_{n/2+1})$. Jestliže je n liché číslo pak střední hodnota je pouze jediné číslo. V mém případě se jednalo o sudý počet prvků.

Medián v některých případech charakterizuje soubor lépe než aritmetický průměr, protože je málo citlivý k odlehlým hodnotám. Medián má optimální vlastnost v tom smyslu, že minimalizuje součet absolutních odchylek měření od zvoleného čísla.

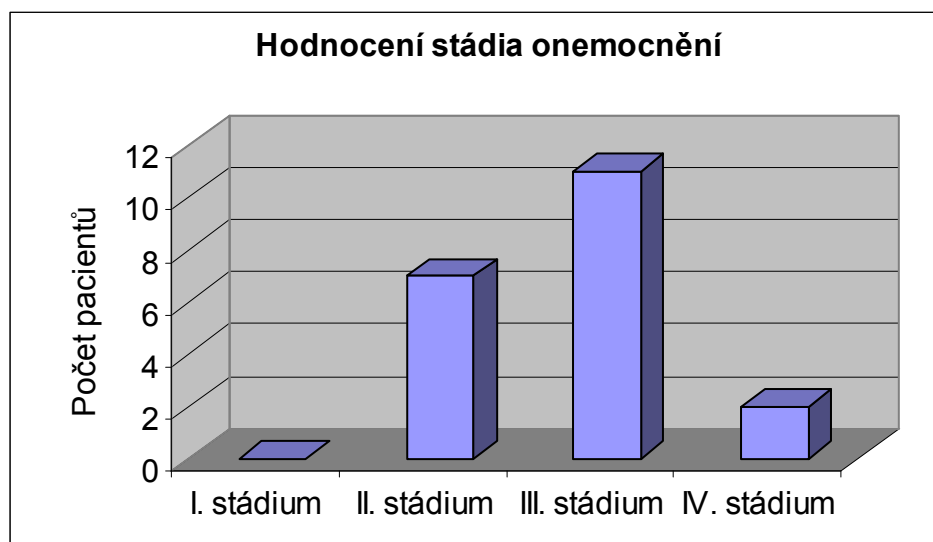
Získání mediánu: hledáme střední hodnotu, seřadíme soubor od nejmenší hodnoty po největší.⁽³⁾

Medián věku tedy činí 66 let.

4.1.5. Hodnocení klinického stádia onemocnění

I. stádium	0 pacientů	(0%)
II. stádium	7 pacientů	(35%)
III. stádium	11 pacientů	(55%)
IV. stádium	2 pacientů	(10%)

Graf č. 2

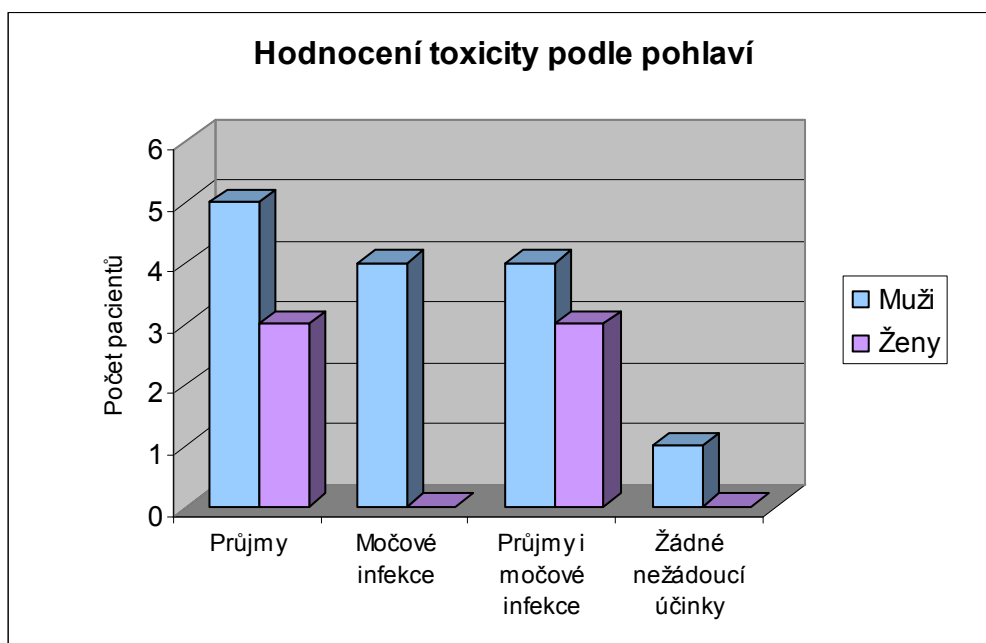


4.1.6. Hodnocení toxicity zaměřené na průjmy a močové infekce

Tabulka č. 1: Hodnocení toxicity podle pohlaví

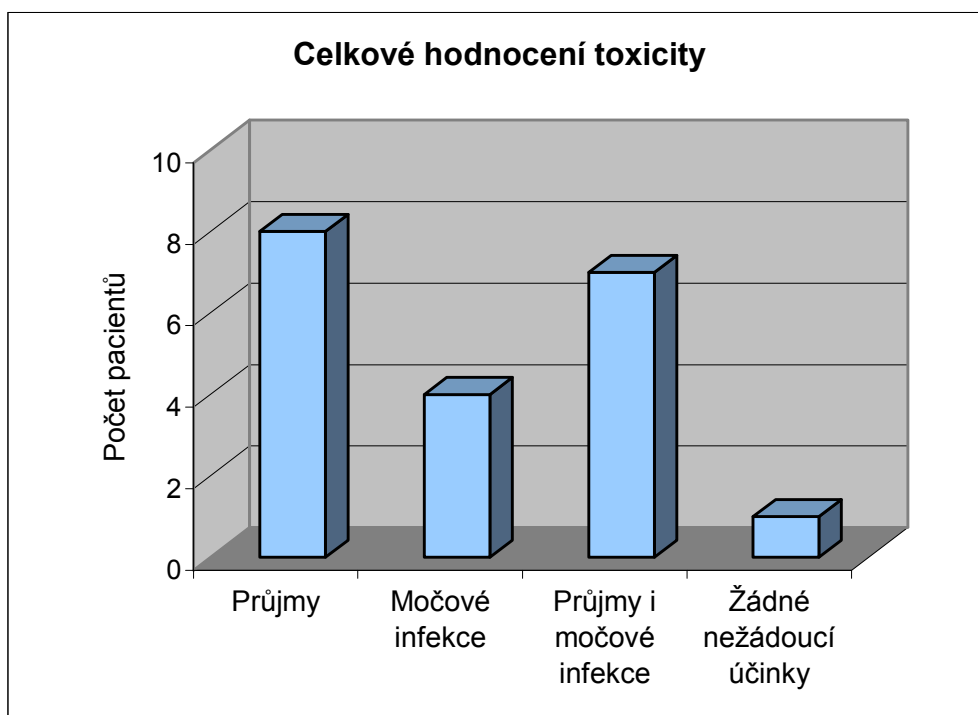
Pohlaví	Průjmy	Močové infekce	Průjmy i močové infekce	Žádné nežádoucí účinky
Muži	5	4	4	1
Ženy	3	0	3	0

Graf č. 3



U mužů se průjmy vyskytly u 5 pacientů, močové infekce u 4 pacientů, průjmy i močové infekce u 4 pacientů a pouze u 1 pacienta se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. U 3 žen se vyskytly průjmy a u 3 žen průjmy i močové infekce.

Graf č. 4



Průjmy se vyskytly celkem u 8 pacientů, tj. 40%, močové infekce u 4 pacientů, tj. 20%, průjmy i močové infekce u 7 pacientů, tj. 35% a u 1 pacienta se nevyskytly žádné nežádoucí účinky, tj. 5%.

4.1.7. Změny v krevním obraze

Zaměřila jsem se na hodnoty hemoglobinu, leukocytů a trombocytů. Vzhledem k změnám v krevním obraze se hodnoty v průběhu léčby měnily, proto jsem vybrala ty, které byly provedené v polovině naplánované léčby.

Normální hodnoty: Hemoglobin 13-17 g/dl

Leukocyty 4-10 giga/l

Trombocyty 140-440 giga/l

Tabulka č. 2 Změny v krevním obraze

Pacient	Hemoglobin (g/dl)				Leukocyty (giga/l)	Trombocyty (giga/l)
	> 12	11-12	10-10,9	< 10		
1		11,6			8,1	294
2	12,9				3,6	176
3	13,2				5,3	188
4	14,3				10	274
5			10,1		4,8	130
6			10,3		11,8	430
7		11,6			7,7	325
8				8,6	4,8	121
9	15,9				11,1	259
10			10,2		7,3	121
11	12,9				14,3	207
12	13,2				5,5	360
13		11,5			15,6	220
14			10,3		10,6	139
15			10,4		8,6	330
16	13,2				5,1	275
17				9,8	4,2	120
18				8,9	13,3	110
19		11,9			3,6	193
20			10,5		12,7	456

Hodnoty hemoglobinu: > 12 g/dl → 7 pacientů (35%)

11-12 g/dl → 4 pacienti (20%)

10-10,9 g/dl → 6 pacientů (30%)

< 10 g/dl → 3 pacienti (15%)

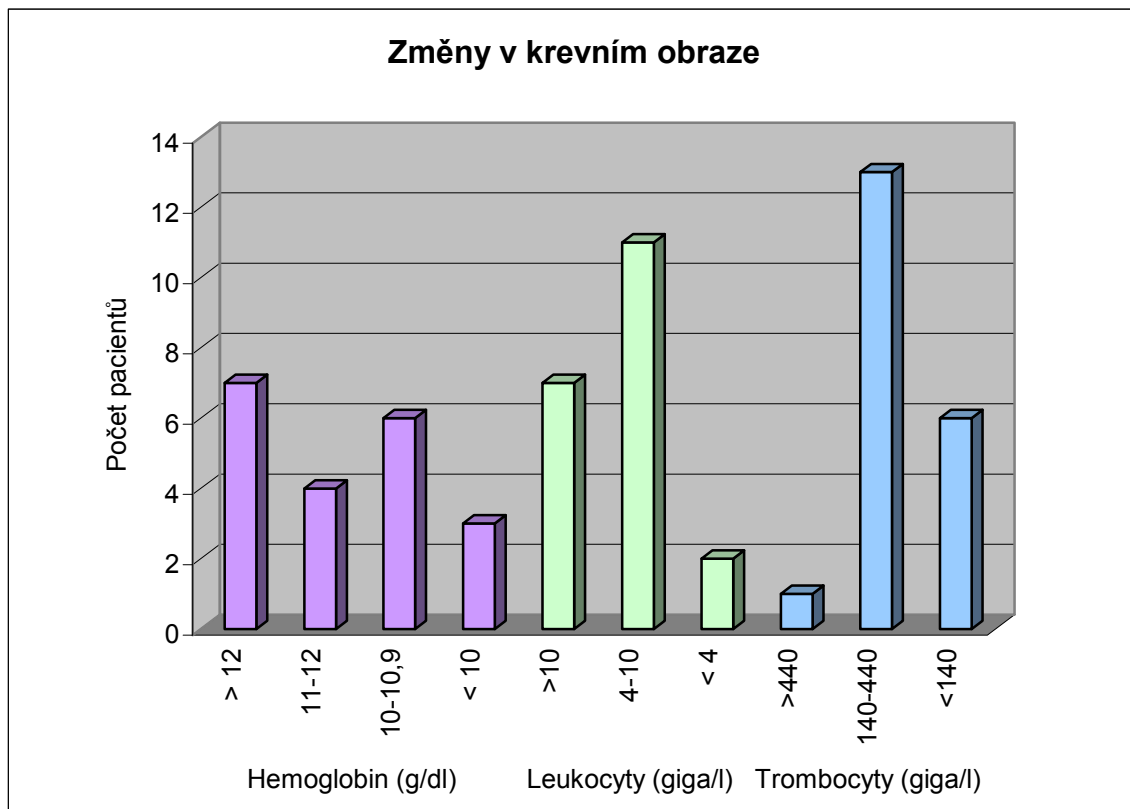
Hodnoty leukocytů: >10giga/l → 7 pacientů (35%)

v normě → 11 pacientů (55%)

< 4giga/l → 2 pacienti (10%)

Hodnoty trombocytů: > 440 giga/l → 1 pacient (5%)
 v normě → 13 pacientů (65%)
 < 140giga/l → 6 pacientů (30%)

Graf č. 5

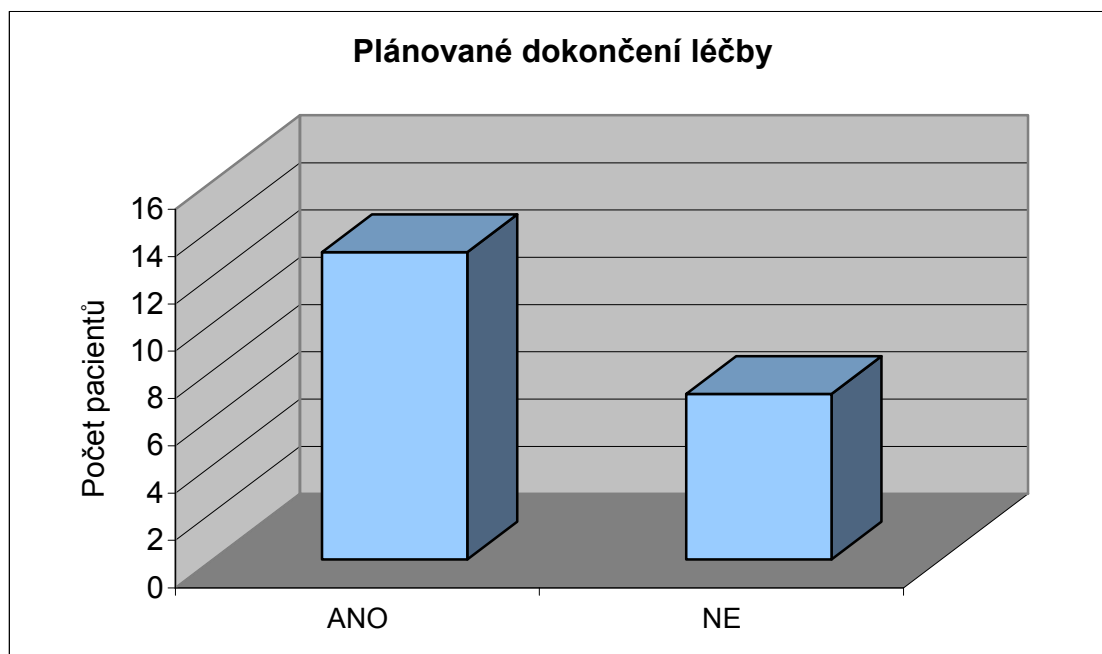


4.1.8. Počet transfúzí podaných během léčby

U pěti pacientů (25%) musela být podána transfúze z důvodu nižší hodnoty hemoglobinu. U dvou pacientů byla podána v průběhu léčby pouze jedna transfúze (1 x 300ml erytrocytové masy) a u tří pacientů dvě (2 x 300ml erytrocytové masy).

4.1.9. Plánované dokončení léčby

Graf č. 6



Plánované dokončení léčby dokončilo 13 pacientů (65%), zatímco 7 pacientů (35%) muselo léčbu přerušit z důvodu těžkých průjmů a závažných močových infekcí.

4.1.10. Medián přežití u všech pacientů

Medián přežití u pacientů starších 60 let s karcinomem rekta léčených předoperační konkomitantní chemoradioterapií je 12 měsíců.

4.1.11. Medián přežití u jednotlivých klinických stádií

I. stádium – žádný pacient

II. stádium – 7 pacientů

Medián přežití u pacientů s II. stádiem onemocnění je 10 měsíců.

III. stádium – 11 pacientů

Medián přežití u pacientů s III. stádiem onemocnění je 19 měsíců.

IV. stádium – 2 pacienti

Medián přežití u pacientů s IV. stádiem onemocnění je 14 měsíců.

4.2. Soubor pacientů mladších 60 let

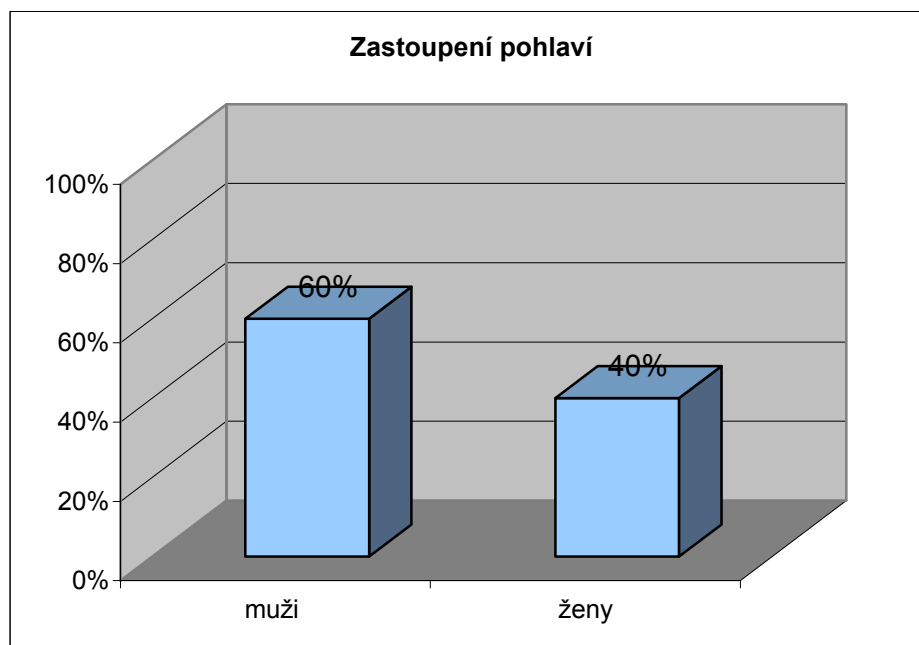
4.2.1. Charakteristika souboru

V souboru je zařazeno 20 pacientů. Všichni pacienti měli histologicky prokázán karcinom rekta. Byli léčeni předoperační konkomitantní chemoradioterapií na onkologickém oddělení Nemocnice v Českých Budějovicích.

4.2.2. Procentuální výpočet zastoupení pohlaví

Celkový počet pacientů s karcinomem rekta je 20.

Graf č.7



V souboru pacientů je 12 mužů, tj. 60% a 8 žen, tj. 40%.

4.2.3. Určení průměrného věku

Průměrný věk zjistíme pomocí aritmetického průměru. Sečteme všechny věkové hodnoty ze souboru a vydělíme počtem pacientů.

Nejmladšímu pacientovi bylo 37 let a nejstaršímu 59, věkový průměr činil 53 let.

4.2.4. Určení mediánu věku

Věkové rozmezí je v souboru 37 - 59 let.

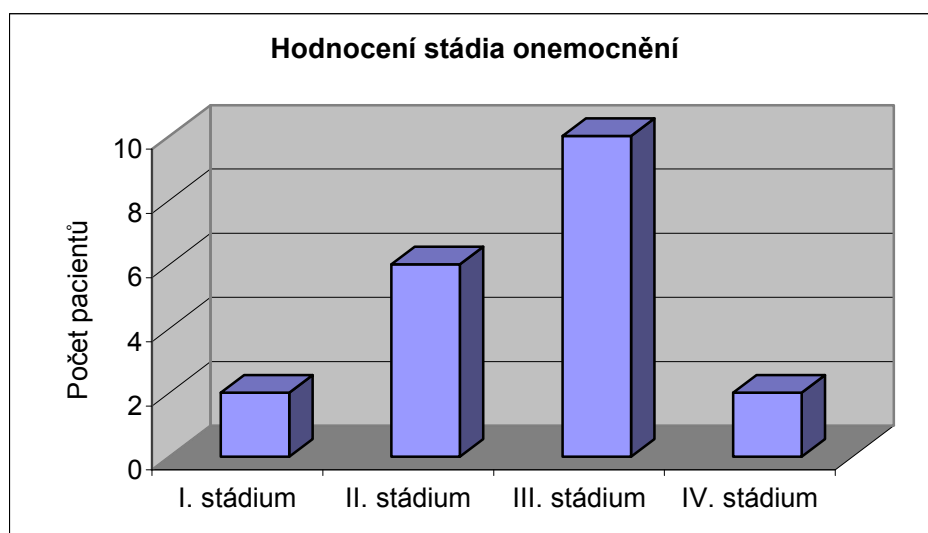
V tomto případě se jednalo o sudý počet prvků.

Medián věku v tomto souboru tedy činí 55 let.

4.2.5. Hodnocení klinického stádia onemocnění

I. stádium	2 pacienti	(10%)
II. stádium	6 pacientů	(30%)
III. stádium	10 pacientů	(50%)
IV. stádium	2 pacienti	(10%)

Graf č. 8

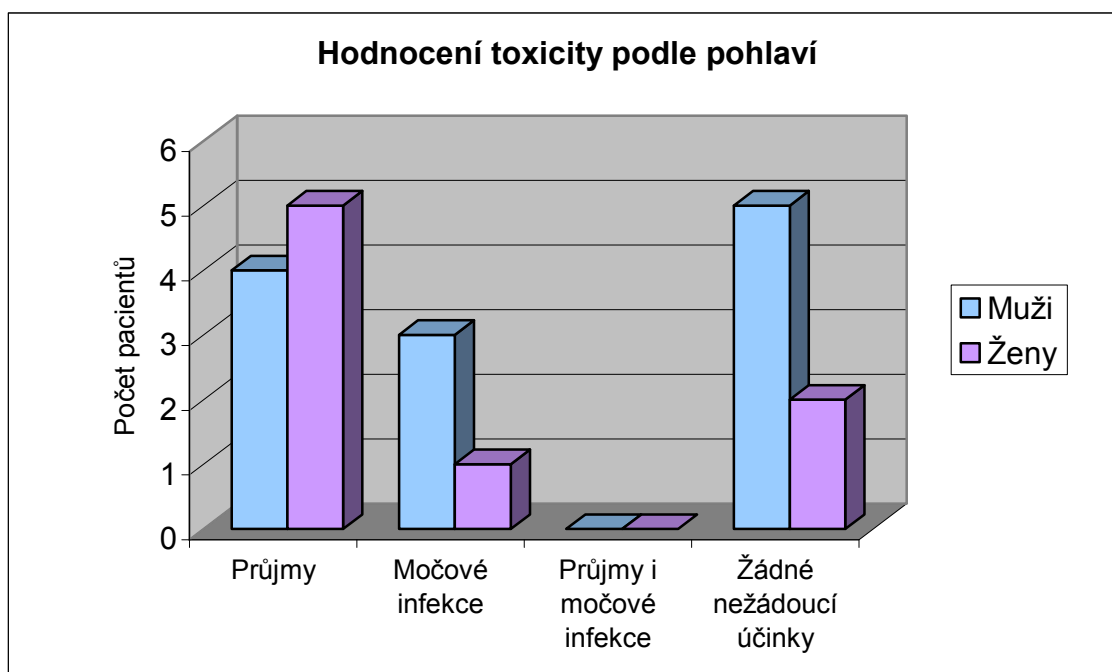


4.2.6. Hodnocení toxicity zaměřené na průjmy a močové infekce

Tabulka č. 3: Hodnocení toxicity podle pohlaví

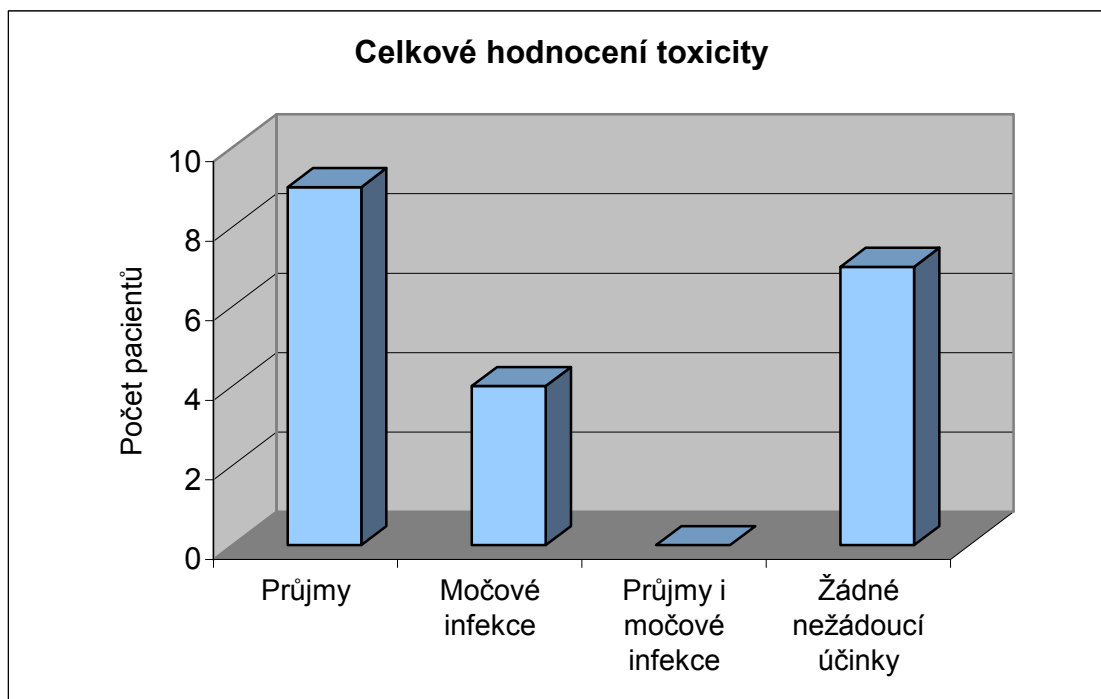
Pohlaví	Průjmy	Močové infekce	Průjmy i močové infekce	Žádné nežádoucí účinky
Muži	4	3	0	5
Ženy	5	1	0	2

Graf č. 9



U mužů se průjmy vyskytly u 4 pacientů a močové infekce u 3 pacientů. U 5 žen se vyskytly průjmy a u 1 ženy močové infekce. Průjmy i močové infekce se nevyskytly ani u jednoho pohlaví. U 5 mužů a 2 žen se nevyskytly žádné nežádoucí účinky.

Graf č. 10



Průjmy se vyskytly celkem u 9 pacientů, tj. 45%, močové infekce u 4 pacientů, tj. 20%. Průjmy i močové infekce se nevyskytly u žádného pacienta a u 7 pacientů se nevyskytly žádné nežádoucí účinky, tj. 35%.

4.2.7. Změny v krevním obraze

Zaměřila jsem se na hodnoty hemoglobinu, leukocytů a trombocytů. Vzhledem k změnám v krevním obraze se hodnoty v průběhu léčby měnily, proto jsem vybrala ty, které byly provedené v polovině naplánované léčby.

Normální hodnoty: Hemoglobin 13-17 g/dl

Leukocyty 4-10 giga/l

Trombocyty 140-440 giga/l

Tabulka č. 4 Změny v krevním obraze

Pacient	Hemoglobin (g/dl)				Leukocyty (giga/l)	Trombocyty (giga/l)
	> 12	11-12	10-10,9	< 10		
1	14,8				5,5	219
2	15,9				6,5	302
3				8,4	21,1	522
4			10,3		10,2	138
5				8,0	6,1	118
6		11,7			15,4	672
7	12,4				7,5	232
8		11,4			12,0	159
9		11,5			4,6	196
10	15,7				6,7	197
11		11,2			13	361
12	12,9				9,9	349
13				8,3	4,2	201
14		11,8			8,2	261
15		11,5			8,7	569
16		11,1			5,2	251
17	12,3				7,8	232
18	12,8				6,3	198
19	15,1				9,6	330
20	12,6				12,8	342

Hodnoty hemoglobinu: > 12 g/dl → 9 pacientů (45%)

11-12 g/dl → 7 pacientů (35%)

10-10,9 g/dl → 1 pacient (5%)

< 10 g/dl → 3 pacienti (15%)

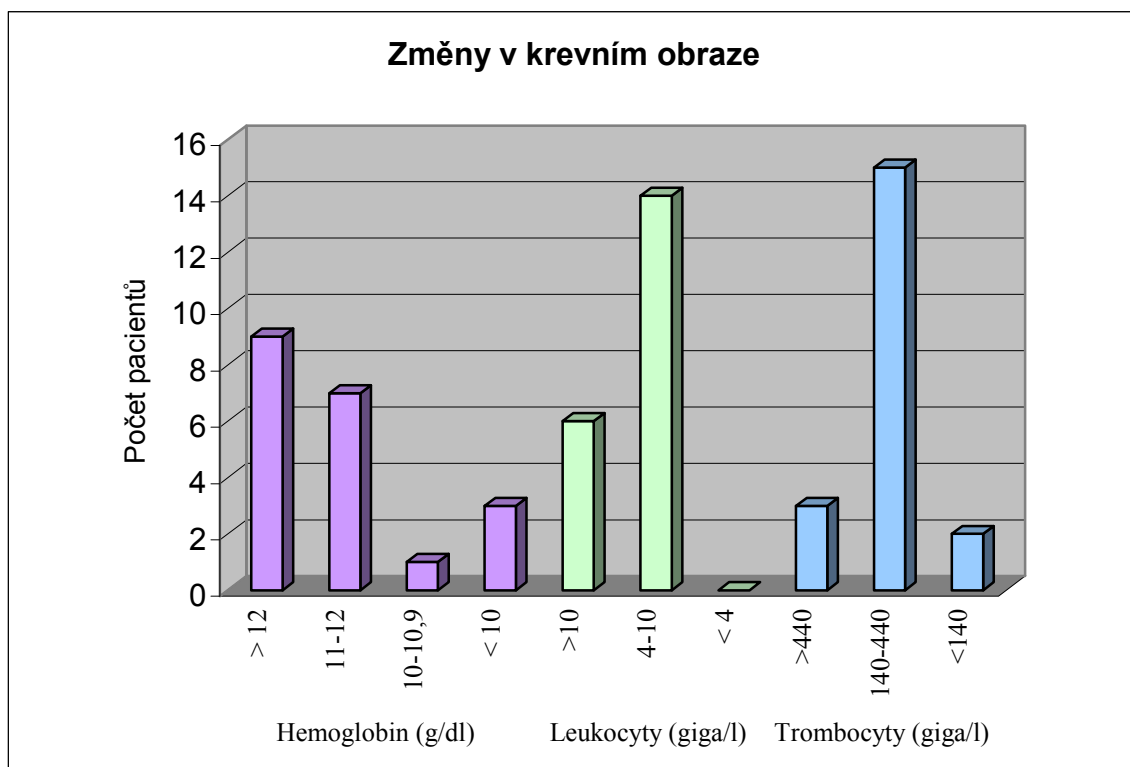
Hodnoty leukocytů: >10giga/l → 6 pacientů (30%)

v normě → 14 pacientů (70%)

< 4giga/l → 0 pacientů (0%)

Hodnoty trombocytů: > 440 giga/l → 3 pacienti (15%)
 v normě → 15 pacientů (75%)
 < 140giga/l → 2 pacienti (10%)

Graf č. 11

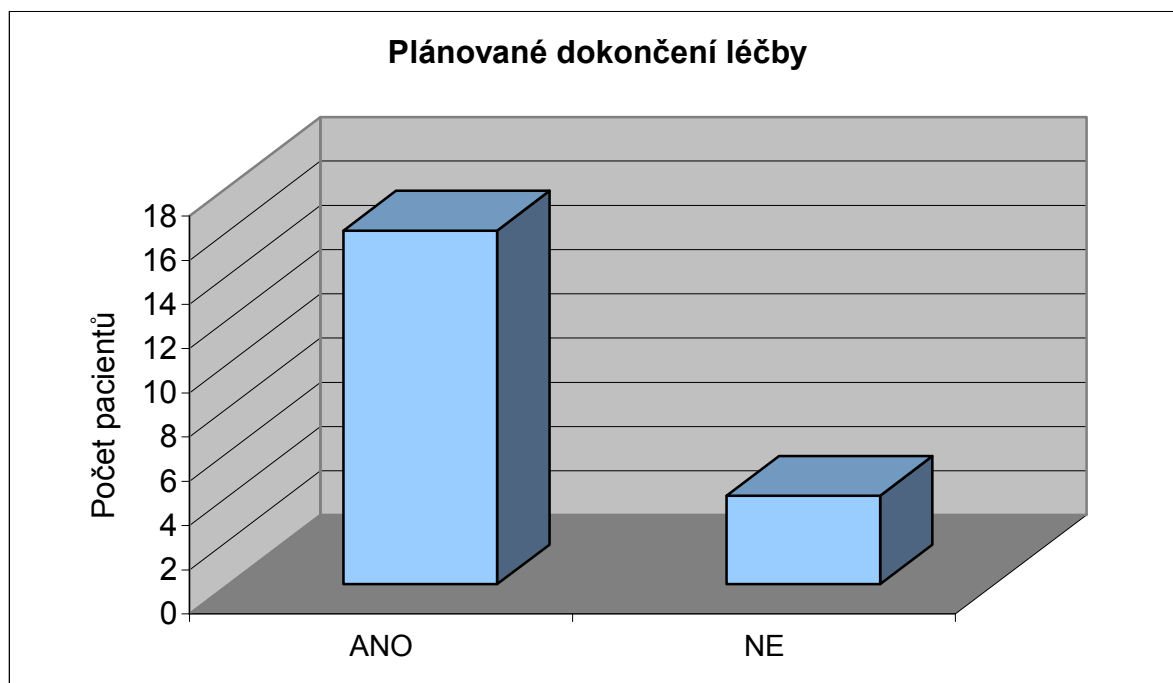


4.2.8. Počet transfúzí podaných během léčby

U třech pacientů (15%) musela být podána transfúze z důvodu nižší hodnoty hemoglobinu. Každému pacientovi byla v průběhu léčby podána pouze jedna transfúze (1 x 300 ml erytrocytové masy).

4.2.9. Plánované dokončení léčby

Graf č. 12



Plánované dokončení léčby dokončilo 16 pacientů (80%), zatímco 4 pacienti (20%) muselo léčbu přerušit z důvodu těžkých průjmů a závažných močových infekcí.

4.2.10. Medián přežití všech pacientů

Medián přežití u pacientů mladších 60 let s karcinomem rekta léčených předoperační konkomitantní chemoradioterapií je 16 měsíců.

4.2.11. Medián přežití u jednotlivých klinických stádií

I. stádium – 2 pacienti

Medián přežití u pacientů s I. stádiem onemocnění je 34 měsíců.

II. stádium – 6 pacientů

Medián přežití u pacientů s II. stádiem onemocnění je 12 měsíců.

III. stádium – 10 pacientů

Medián přežití u pacientů s III. stádiem onemocnění je 20 měsíců.

IV. stádium – 2 pacienti

Medián přežití u pacientů s IV. stádiem onemocnění je 13,5 měsíců.

4.3. Porovnání výsledků souborů pacientů starších 60 let a pacientů mladších 60 let

Ve své bakalářské práci jsem porovnávala dva soubory pacientů s karcinomem rekta. První soubor tvořili pacienti starší 60 let, jejich průměrný věk činil 69 let a medián věku 66 let. Druhý soubor tvořili pacienti mladší 60 let, jejich průměrný věk činil 53 let a medián věku 55 let.

Grafy 1 a 7 ukazují procentuální zastoupení pohlaví. V prvním souboru pacientů bylo 70% mužů a 30% žen, ve druhém 60% mužů a 40% žen.

Další dva grafy 2 a 8 znázorňují počet pacientů u jednotlivých klinických stádií onemocnění. I. klinické stádium- pacienti nad 60 let – žádný pacient a pod 60 let 2 pacienti. II. klinické stádium- 7 pacientů starších 60 let a 6 pacientů pod 60 let. Ve III. klinickém stádiu bylo 11 pacientů starších 60 let a pod 60 let 10 pacientů. U obou souborů byli ve IV. klinickém stádiu 2 pacienti.

Grafy 3, 4, 9 a 10 srovnávají toxicitu zaměřenou na průjmy a močové infekce. U starších pacientů se průjmy vyskytly u 8 pacientů, tj. 40%, močové infekce u 4 pacientů, tj. 20%, průjmy i močové infekce u 7 pacientů, tj. 35% a u 1 pacienta se nevyskytly žádné nežádoucí účinky, tj. 5%. U mladších pacientů se průjmy vyskytly u 9 pacientů, tj. 45%, močové infekce u 4 pacientů, tj. 20%. Průjmy a močové infekce se nevyskytly u žádného pacienta a u 7 pacientů se nevyskytly žádné nežádoucí účinky, tj. 35%.

Během léčby docházelo ke změnám v krevním obraze, to znázorňují grafy 5 a 11. Z grafů vyčteme, že k větším změnám docházelo u starších pacientů. Z důvodu nižších hodnot hemoglobinu byla podána krevní transfúze (erytrocytová masa) u 25% starších pacientů a u 15% pacientů pod 60 let.

Plánované dokončení léčby zobrazují grafy 6 a 12. Plánované dokončení léčby muselo přerušit z důvodu těžkých průjmů a závažných močových infekcí 35% starších pacientů a 20% pacientů pod 60 let. Myslím si, že je to docela velký počet pacientů, kteří nejsou schopni dokončit plánovanou léčbu.

Moje hypotéza, že u starších pacientů se kombinovaná léčba projevuje vyšší toxicitou než u mladších pacientů, se potvrdila.

5. Diskuse

Ve své bakalářské práci na téma „Toxicita chemoradioterapie u pacientů s nádory konečnicku starších 60 let“ jsem se snažila porovnat toxicitu chemoradioterapie u pacientů nad 60 let s nádory konečnicku. Zpracovala jsem mnoho údajů (pohlaví, průměrný věk, medián věku, klinické stádium onemocnění, medián přežití, plánované dokončení léčby, toxicita zaměřená na průjmy a močové infekce, krevní obraz, kde jsem se především zaměřila na hodnoty hemoglobinu, leukocytů a trombocytů). Porovnávala jsem výsledky zjištěné z archivu onkologického oddělení Nemocnice České Budějovice, a. s. s výsledky, které uvádí literatura.

Každá literatura uvádí jiný průměrný věk pacientů s karcinomem rekta. Absolutní počty nemocných s karcinomem rekta jsou nejvyšší ve věkové kategorii 65 - 75 let, v relativních hodnotách však incidence narůstá plynule s věkem až do nejvyššího věku (Klener 2002). Nejvyšší výskyt karcinomu rekta je v pozdním věku nad 70 let (Holubec 2004). Nádory rekta postihují i mladší pacienty, proto se věková hranice posouvá dolů, nejčastější výskyt je u nemocných 50-70 letých (Vysloužil 2005). V mém souboru je průměrný věk 69 let.

V poměru onemocnění mužů a žen se mé výsledky s literaturou shodují. Karcinom rekta se vyskytuje častěji u mužů než žen (Holubec 2004, Klener 2002, Vysloužil 2005). V bakalářské práci jsem měla 70% mužů a jen 30% žen. U žen se karcinom rekta vyskytuje méně, ale incidence tohoto onemocnění u žen vzrůstá.

Přes veškerou snahu o časnější diagnostiku a vývoj nových léčebných postupů jak incidence, tak mortalita nemají sestupnou tendenci, byť v posledních letech mortalita poněkud stagnuje. Je alarmující, že i přes pokroky v časné diagnostice je stále více jak 50% nádorů konečnicku objevena v 2. a 3. klinickém stádiu, tzn. lokálně pokročilá onemocnění (Šlampa, Petera 2007). V České republice je u mužů 33% nádorů tlustého střeva a rekta zachyceno ve stádiu I, 22% ve stádiu II, 16% ve stádiu III a 29% ve stádiu IV. U žen je záchyt 34% ve stádiu I, 19% ve stádiu II, 20% ve stádiu III a 27% ve stádiu IV. To znamená, že v pozdních stádiích III a IV je zachyceno celkem 45% nádorů u mužů a 47% nádorů u žen (Holubec 2004). Klinická TNM klasifikace před

předoperační chemoradioterapií: II. stádium 55% pacientů, III. stádium 38% pacientů, klinické stádium neznámé minimálně II. stádium 7% pacientů (Dvořák 2004). Nejčastějším klinickým stádiem karcinomu rekta v mém sledovaném souboru pacientů bylo druhé a třetí stádium. Ve stádiu II bylo 35% pacientů a ve stádiu III 55% pacientů. Podle mého názoru, podstatná část obyvatel nezná pojem kolorektální karcinom. Velká část ani nezná příznaky tohoto onemocnění, což snižuje jejich šanci na včasný záchyt a přežití. Po zkušenostech, které jsem získala na odborné praxi u praktického lékaře, mnoho lidí nemá příliš velký zájem o preventivní prohlídky a dodržování zdravého životního stylu.

Nežádoucí účinky léčby zářením u pacientů s karcinomem konečníku jsou vyšší při pooperační radioterapii, při akcelerované předoperační radioterapii a při kombinované léčbě s chemoterapií. Nejčastější akutní účinky vyplývají z poškození sliznice střev- objevuje se proktitida nebo enteritida, projevující se nucením na stolicí a průjmovitou stolicí. Velmi časté je postižení močového traktu vedoucí k cystitidě, se symptomy jako jsou časté a imperativní nucení na močení a dysurie. Při kombinaci s chemoterapií se častěji vyskytuje hematologická toxicita. Výrazné nežádoucí účinky mohou vést k přerušení nebo ukončení plánované léčby (Šlampa, Petera 2007). Nejčastěji se setkáváme s reakcí kožní (dermatitida), která se projevuje v různé intenzitě-od zčervenání, suché deskvamace až k mokvání a popřípadě i ulceraci, je doprovázena epilací a hyperpigmentací v rozsahu ozářeného objemu. Radioterapie pánevní oblasti je prakticky vždy provázena reakcí sliznice rekta, močového měchýře a pohlavních orgánů. Ozářené sliznice reagují podobně jako kůže, nejprve zarudnutím a edémem. K slizničním reakcím je nutno dodat, že při správné ozařovací technice jsou jen přechodné a že nedochází k trvalejším poškozením, jako jsou vředy a píštěle (Vysloužil). Léčba bez časných poiradiačních komplikací proběhla u 69,5% pacientů, časnou poiradiační cystitidu prodělalo 3,4% pacientů, časnou poiradiační proktitidu prodělalo 11,8% pacientů, u 1 pacienta se objevil pokles počtu erytrocytů, mokvavá dermatitida se vyskytla u 6,8% pacientů a u 6,8% pacientů vznikla píštěl v operační ráně, která se s odstupem času zhojila (Dolečková, Holmanová, Kutová 2004). Nejčastějším toxickým projevem byla neurotoxicita 1. st. v 13,2%, 2. st. v 1,3%,

3. st. 0,9%, 4. st. se nevyskytla. Hematologická toxicita 3. a 4. stupně byla následující: neutropenie 3 st. u 5,3% cyklů, 4 st. u 4,4%, anémie 3 st. u 0,4% (jeden cyklus), trombopenie 3. st. u 0,9% (2 cykly), 4. st. u 0,4% (po 1 cyklu). Gastrointestinální toxicita byla následující: nauzea a zvracení 3 st. u 1,3% (3 cykly), 4 st. jsme nezaznamenali, průjem 3 st. u 4,4% (10 cyklů), 4 st. jsme nezaznamenali. Slizniční postižení (mukozitida) pouze 3 st. u 1 cyklu u 0,4% (Zíková 2004). Při neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapii se vyskytla především proktitida-projevující se průjmy u 12,1% pacientů, jiná toxicita nebyla zaznamenána (Spurný 2004). Nejčastějšími nežádoucími účinky 5-FU jsou zvracení, nevolnost, mírná alopecie, stomatitida, průjmy. Dále způsobuje leukopenii a trombopenii a je kardiotoxický (Holubec). Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na nejčastější nežádoucí účinky chemoradioterapie, kterými jsou průjmy, močové infekce a změny v krevním obraze. Po porovnání toxicity, kterou uvádí literatura se mé výsledky neshodují. U mého souboru pacientů se toxicita vyskytla vyšší, i když s určitostí to nemohu říct, protože každý soubor uvádí jiný počet sledovaných pacientů, v mém souboru bylo pouze 20 pacientů. Časná poiradiační proktitida (průjmy) se vyskytla u 40% pacientů, časná poiradiační cystitida (močové infekce) se vyskytla u 20% pacientů, současně se vyskytla časná poiradiační proktitida a cystitida u 35% pacientů a pouze u 1 pacienta se nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Z důvodu těžkých průjmů a závažných močových infekcí muselo 35% pacientů přerušit plánovanou léčbu. Leukopenie se vyskytla u 10% pacientů a trombopenie u 30% pacientů. Pouze u 35% pacientů byly hodnoty hemoglobinu normální.

Prognóza onemocnění závisí na klinickém stádiu onemocnění. Pětileté přežití u pacientů s nádorem tlustého střeva a rekta v závislosti na stádiu onemocnění je přibližně následující: stádium I – 80%, stádium II – 60%, stádium III – 30%, stádium IV – 5% (Holubec 2004). Pětileté přežití dosahuje 91% nemocných, jejichž nádor byl zastížen ještě v lokalizované fázi (nádor postihuje pouze stěnu střeva), ale jen pouhých 66% u nemocných s lokálně pokročilým nádorem (onemocnění s postižením lymfatických uzlin) a 9% v případech se vzdálenými metastázami v době diagnózy (Adam, Vorlíček, Koptíková 2003). Ve své bakalářské práci jsem se zaměřila na medián

přežití, protože bych nemohla porovnat s literaturou pětileté přežití u jednotlivých stádií, žádný pacient z mého sledovaného souboru nedosáhl pětiletého přežití. Z literatury jsem zjistila medián přežití u pacientů léčených předoperační konkomitantní chemoradioterapií 21 měsíců (Adam, Vorlíček, Koptíková). Medián přežití u pacientů léčených radioterapií je 55,7 měsíce. Medián přežití u neoadjuvantně léčených pacientů činí 80 měsíců, zatímco u pacientů léčených adjuvantně 62,7 měsíce (Šustrová). Medián přežití při podání 5-fluorouracilu v kombinaci s leukovorinem je 12,2 měsíce a u recidivujících karcinomů rekta je kratší 2 let (Jablonská). V mé práci je medián přežití pouze 12 měsíců. Medián přežití u pacientů s druhým klinickým stádiem byl 10 měsíců a u pacientů s třetím klinickým stádiem byl překvapivě medián přežití 19 měsíců. Myslím si, že medián přežití nezávisí jen na klinickém stádiu onemocnění, ale také na celkovém zdravotním stavu pacienta v průběhu předoperační konkomitantní chemoradioterapie, na pooperačním průběhu po chirurgickém zákroku a i na možné další plánované léčbě.

6. Závěr

Nádorová onemocnění jsou pro společnost závažným problémem. Výskyt těchto onemocnění zaznamenává v posledních letech trvalý vzestup a bohužel často končí smrtí. Snížení výskytu spočívá v omezení rizikových faktorů, které se podílejí na vzniku nádorového onemocnění. Důležité je především včasné zachycení.

Kolorektální karcinom je nejčastějším zhoubným nádorem gastrointestinálního traktu, karcinom rektu je pak nejčastější lokalizací zhoubného bujení na tlustém střevě a rektu. Incidence kolorektálního karcinomu a s ním spojená úmrtnost v České republice patří mezi nejvyšší na světě. V absolutních hodnotách jsou to téměř 3000 nových nádorů tlustého střeva a 2600 nádorů rektu ročně. To vše ukazuje na neobyčejně vysoký zdravotní, ale i sociálně ekonomický význam karcinomu rektu.

Pro primárně hraničně operabilní a inoperabilní maligní nádory konečníku je indikována předoperační chemoradioterapie s bolusovým nebo kontinuálním podání 5-fluorouracilu s cílem dosažení operability. Chirurgické řešení je doporučováno provést 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní terapie, kdy se plně projeví účinek chemoradioterapie. Odezní akutní změny po ozáření a ještě se neprojeví chronické poradiační reakce. Konkomitantní chemoradioterapie je i přes zvýšení míry rizika nežádoucích účinků preferována v indikovaných případech před samotnou radioterapií nebo chemoterapií vzhledem k lepším léčebným efektům. Prokazatelně vede ke snížení rizika lokální recidivy a vzdálené diseminaci, ale má vliv i na prodloužení přežití pacientů.

Cílem mé práce bylo srovnání toxicity chemoradioterapie u pacientů s nádory konečníku starších 60 let. Tuto skupinu pacientů jsem porovnávala se skupinou pacientů mladších 60 let také s nádory konečníku. Výsledky jsem posuzovala na základě dokončení plánované léčby a na mediánu přežití u jednotlivých klinických stádií. Podle mé hypotézy se skutečně kombinovaná léčba projevuje vyšší toxicitou než u mladších pacientů. Můžeme jen doufat, že dojde ke zvýšení účinnosti léčby, hlavně zavedením biologické léčby, a redukci nežádoucích účinků na minimum.

Téma bakalářské práce jsem si vybrala hlavně z důvodu, že je tato problematika v současné době velice aktuální. Práce na toto téma mi byla velkým přínosem, především v prohloubení znalostí problematiky karcinomu rekta. Doufám, že má práce napomůže nejen lékařům onkologického oddělení v hodnocení komplikací po kombinované léčbě, ale i studentům Zdravotně sociální fakulty, pro které by mohla být práce vhodným studijním materiálem.

7. Seznam použité literatury

- 1) ADAM, Z., VORLÍČEK, J., KOPTÍKOVÁ, J. Obecná onkologie a podpůrná léčba. 1. vyd. Praha: Grada, 2003. 788 s. ISBN: 80-247-0677-6
- 2) DVOŘÁK, J. Porovnání předoperační neoadjuvantní a pooperační adjuvantní chemoradioterapie adenokarcinomu rekta. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 69. ISBN: 80-239-3557-7
- 3) HENDL, J. Přehled statistických metod zpracování dat. 2. vyd. Praha: Portál, 2006. 584 s. ISBN: 80-7367-123-9
- 4) DOLEČKOVÁ, M., HOLMANOVÁ, J., KUTOVÁ, J. Přežití pacientů s karcinomem rekta, léčených zářením na onkologickém odd. Nemocnice České Budějovice v letech 1994-2000. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 69. ISBN: 80-239-3557-7
- 5) HOLUBEC, L. a kol., Kolorektální karcinom- Současné možnosti diagnostiky a léčby. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. 194 s. ISBN: 80-247-0636-9
- 6) JABLONSKÁ, M. a kol., Kolorektální karcinom- Časná diagnóza a prevence. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. 194 s. ISBN: 80-247-0636-9
- 7) JURGA, L. Klinická onkológia a rádioterapia. 1. vyd. Bratislava: Slovak Academic Press, 2000. 1030 s. ISBN: 80-88908-71-X
- 8) KLENER, P. Klinická onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, Karolinum, 2002. 686 s. ISBN: 80-7262-151-3
- 9) KOCÁKOVÁ, I. Nádory tlustého střeva a konečníku. Vesmír, 2004, č. 3. ISSN: 0042-4544

- 10) KOLEKTIV AUTORŮ. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 6. vyd. 2002. česká verze Praha, 2004. ISBN: 80-72-80-391-3
- 11) NAVRÁTIL, L. Vnitřní lékařství pro nelékařské fakulty. 1. vyd. Praha: Manus, 2003. 316 s. ISBN: 80-86571-02-5
- 12) SPURNÝ, V. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rekta. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 74. ISBN: 80-239-3557-7
- 13) ŠLAMPA, P. a kol., Konkomitantní chemoradioterapie solidních nádorů. 1. vyd. Praha: Galén, 2005. 168 s. ISBN. 80-7262-276-5
- 14) ŠLAMPA, P. a kol., Radiační onkologie v praxi. 2. vyd. Brno: MOÚ, 2007. 275 s. ISBN: 978-80-86793-08
- 15) ŠLAMPA, P., HOROVÁ, H. Konkomitantní chemoradioterapie v léčebné strategii nádoru konečníku. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 30. ISBN: 80-239-3557-7
- 16) ŠLAMPA, P., PETERA, J. Radiační onkologie. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. 457 s. ISBN: 978-80-7262-469-0
- 17) ŠUSTROVÁ, D. Radioterapie karcinomu konečníku. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 40. ISBN: 80-239-3557-7
- 18) VYSLOUŽIL, K. Komplexní léčba nádorů rekta. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. 196 s. ISBN: 80-247-0628-8
- 19) ZÁMEČNÍK, J. Radioterapie. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1983. ISBN: 08-055-83

20) ZAVORAL, M., LADMANOVÁ, P. Kolorektální karcinom-Screening, diagnostika, léčba. Česká a slovenská gastroenterologie, 2000. roč. 54 č. 2

21) ZÍKOVÁ, I. Léčba a toxicita chemoterapeutického režimu s oxaliplatinou, 5-fluorouracilem a leukovorinem u nemocných s pokročilým kolorektálním karcinomem. Jihočeské onkologické dny XI. Český Krumlov, 2004. str. 53. ISBN: 80-239-3557-7

22) Vlastní poznámky z přednášek na Zdravotně sociální fakultě Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, v předmětu „Radioterapie“

Internetové odkazy:

23) <http://www.cancer.org> (21.12.2007)

24) <http://www.internimedica.cz> (11.12.2007)

25) http://www.linkos.cz/info_praxe/standardy_html.php?t=9 (13. 1. 2008)

26) <http://www.linkos.cz/pacienti/lecba/leclivo.php> (13.1.2008)

27) <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/colorectalcancer.html#cat57> (21.12.2007)

28) <http://svod.cz> (11.12.2007)

29) <http://www.uzis.cz> (11.12.2007)

8. Klíčová slova

Karcinom rektá

Rectal cancer

Konkomitantní chemoradioterapie

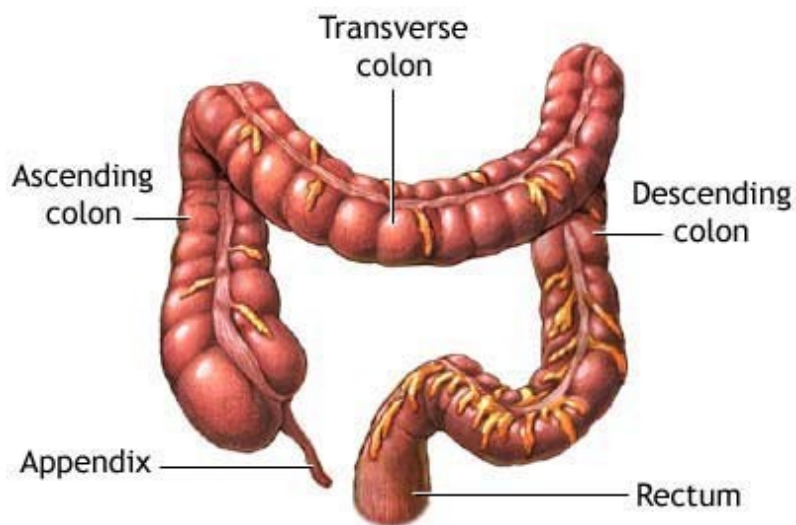
Toxicita chemoradioterapie

Nežádoucí účinky radioterapie

Nežádoucí účinky chemoterapie

9. Přílohy

Obrazová příloha č. 1: Tlusté střevo



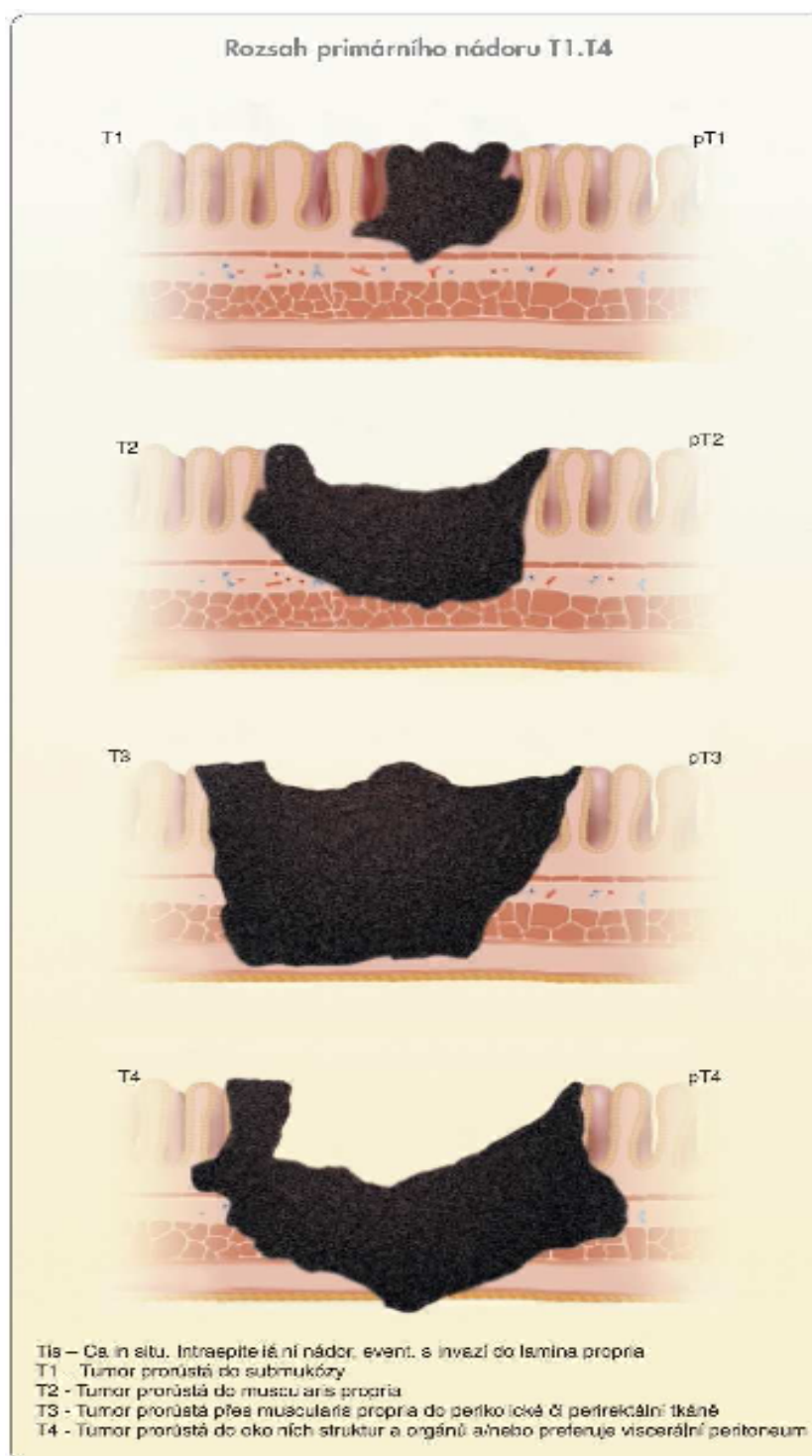
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/images/ency/fullsize/8832.jpg>
(17.4.2008)

Obrazová příloha č. 2: Karcinom rekta po radioterapii-rozstřížený resekát



Medicína pro praxi 2/2004 (www.internimedicina.cz)
(17.4.2008)

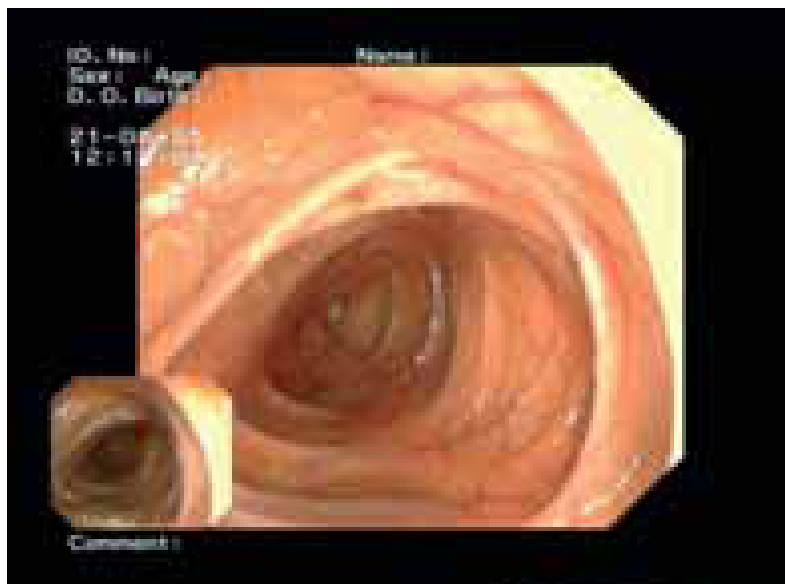
Obrazová příloha č. 3: Rozsah primárního nádoru



<http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.govMediaCDR0000415501.jpg>
(17.4.2008)

Obrazová příloha č. 4: Kolonoskopie

Normální kolonoskopický nález



Kolonoskopický nález- karcinom rekta



Medicína pro praxi 3/2005 (www.solen.cz)
(17.4.2008)

Příloha č. 5: Vybraná léčebná schémata pro neoadjuvantní chemoradioterapii u rektálního karcinomu klinického stádia II, III

a) 1. série neoadjuvantní chemoterapie bolusovým 5-fluorouracilem - Mayo režim

5-fluorouracil 425 mg/m², i.v. bolus, den 1.-5.
leukovorin 20 mg/m², i.v. bolus, den 1.-5.

konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 225 mg/m²/24 hod., i.v. kont., zahájení s RT den 29.
(5-Fu - po celou dobu RT)
radioterapie 45 Gy (25x1,8 Gy), boost 9 Gy
resekce rekta 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

b) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 200-225 mg/m²/24 hod., i.v. kont., po celou dobu RT
radioterapie 45-50,4 Gy (25-28 x 1,8 Gy), ± boost 10-15 Gy
resekce rekta 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

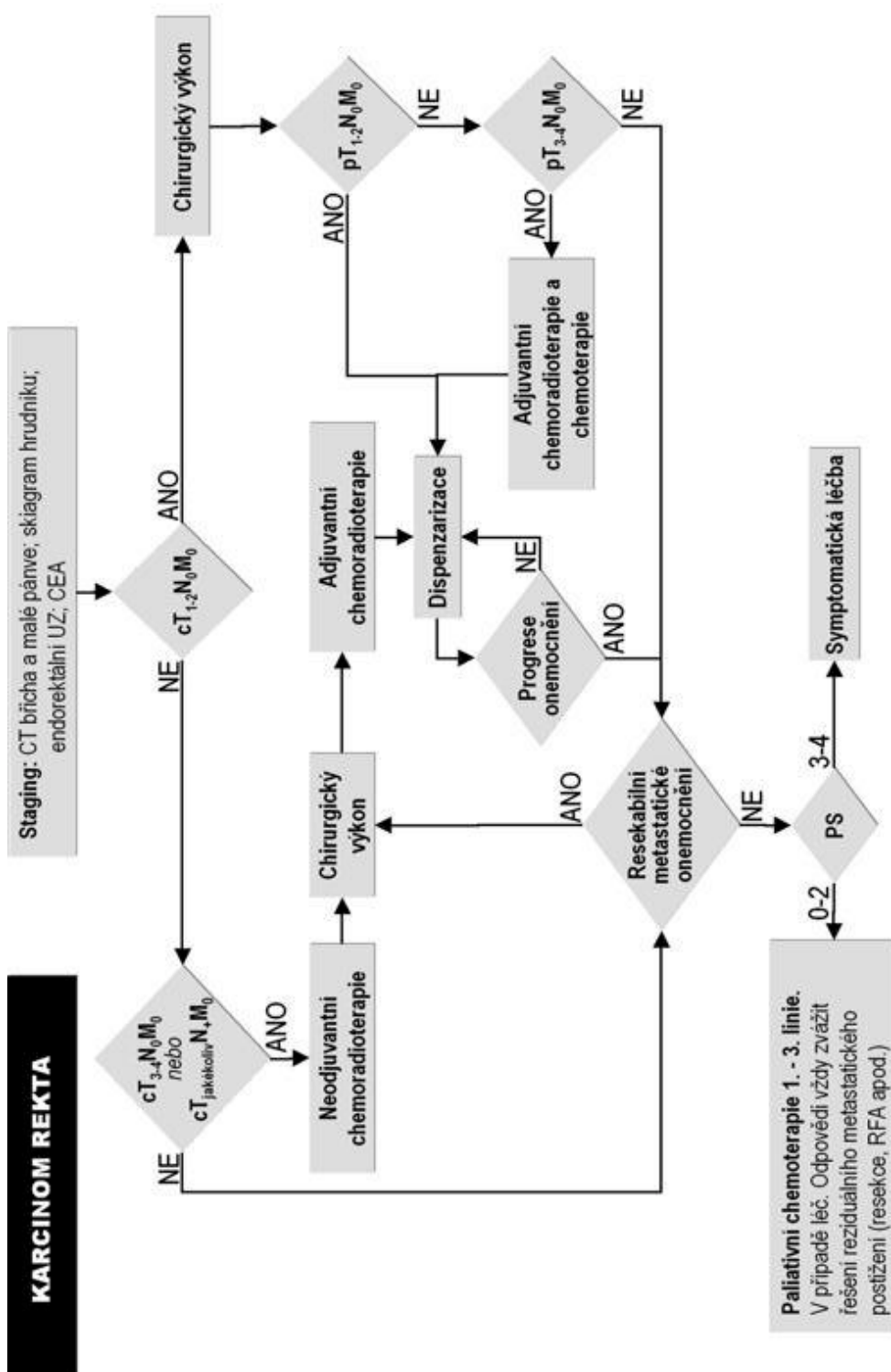
c) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT)

5-fluorouracil 500-1000 mg/m²/24 hod., i.v. kont., den 1.-5., týden 1. a 5.
radioterapie 45 Gy (25x1,8 Gy), ± boost 10-15 Gy
resekce rekta 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

d) konkomitantní chemoradioterapie (CHT-RT); klinická studie

kapecitabin 825 mg/m², p.o., 2x denně, den 1.-38.
radioterapie 45 Gy (25x1,8 Gy), boost 3x1,8 Gy
resekce rekta 4-6 týdnů po ukončení neoadjuvantní CHT-RT

Příloha č. 6: Léčebný algoritmus u karcinomu rekta



Obrazová příloha č. 7: Postradiační vřed



www.linkos.cz/vzdelavani/_OnkoPece/4_07/07.pdf
(21.4.2008)