

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2022

Lucie Čajdíková

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Lucie Čajdíková

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**BIOLOGICKÁ LÉČBA U KOLOREKTÁLNÍHO
KARCINOMU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

PLZEŇ 2022

Prohlášení

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

V Plzni dne 31.3.2022.

.....
Lajdíkova I.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Čajdíková Lucie

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Biologická léčba u kolorektálního karcinomu

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Počet stran – číslované: 54

Počet stran – nečíslované: 18

Počet příloh: 5

Počet titulů použité literatury: 29

Klíčová slova: kolorektální karcinom, prevence, diagnostika, biologická léčba, metastáze

Souhrn:

Bakalářská práce na téma „Biologická léčba u kolorektálního karcinomu“ je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické práci je popsána anatomie, epidemiologie, rizikové faktory, příznaky, diagnostika, prevence a léčba. Praktická část obsahuje kazuistiky pacientů, kteří se léčili s metastatickým kolorektálním karcinomem.

Abstract

Surname and name: Čajdíková Lucie

Department: Department of rescue services and technical fields

Title of thesis: Biological therapy of colorectal cancer

Consultant: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Number of pages – numbered: 54

Number of pages – unnumbered: 18

Number of appendices: 5

Number of literature items used: 29

Keywords: colorectal cancer, prevention, diagnostics, biological therapy, metastases

Summary:

The bachelor thesis titled „Biological therapy of colorectal cancer“ is divided into the theoretical and practical part. The theoretical part describes anatomy, epidemiology, risk factors, symptoms, diagnostics, prevention and therapy. The practical part contains case studies of patients who were treated for metastatic colorectal cancer.

Poděkování

Děkuji MUDr. Ondřeji Šorejsovi, Ph.D. za odborné vedení práce, poskytování rad a materiálních podkladů. Dále děkuji své rodině za podporu při psaní této bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ.....	9
SEZNAM ZKRATEK.....	10
ÚVOD	12
TEORETICKÁ ČÁST	13
1 ANATOMIE	13
2 EPIDEMIOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU.....	15
3 RIZIKOVÉ FAKTORY	17
3.1 Endogenní rizikové faktory.....	17
3.2 Exogenní rizikové faktory.....	17
4 ETIOPATOGENEZE.....	19
5 DIAGNOSTIKA	20
5.1 Kolonoskopie.....	20
5.2 Nativní snímek břicha.....	20
5.3 Irigografie.....	21
5.4 Ultrasonografie	21
5.5 Výpočetní tomografie	22
5.6 Magnetická rezonance.....	23
5.7 Onkomarkery.....	23
6 STAGING.....	24
6.1.1 Diagnostika primárního tumoru	24
6.1.2 Diagnostika metastáz	24
7 PREVENCE.....	26
7.1 Primární prevence.....	26
7.2 Sekundární prevence.....	26
8 PROGNOSTICKÉ FAKTORY	28
8.1 Dispenzarizace po radikální léčbě	28
9 LOKÁLNÍ LÉČEBNÉ METODY	29
9.1 Endoskopická léčba	29
9.2 Chirurgická léčba.....	30
9.2.1 Plánování operace.....	30
9.2.2 Operace	30
9.3 Radioterapie.....	31
10 SYSTÉMOVÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA ROZDĚLENÁ DLE LÉČEBNÉHO ZÁMĚRU	34
10.1 Adjuvantní systémová léčba	34
10.2 Paliativní systémová léčba.....	34

10.3	Cílená léčba.....	35
10.3.1	Cílená léčba zaměřená na blokádu angiogeneze	35
10.3.2	Cílená léčba zaměřená na blokádu EGFR signální dráhy.....	36
10.3.3	Cílená léčba zaměřená na blokádu BRAF	37
10.3.4	Cílená léčba zaměřená na blokádu HER2/neu	38
10.4	Imunoterapie	38
	PRAKTICKÁ ČÁST.....	39
11	CÍLE PRÁCE.....	39
12	VÝZKUMNÉ OTÁZKY.....	39
13	CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU.....	39
14	METODIKA PRÁCE.....	39
15	KAZUISTIKY	40
15.1	Kazuistika 1	40
15.2	Kazuistika 2	43
15.3	Kazuistika 3	46
15.4	Kazuistika 4	49
15.5	Kazuistika 5	52
15.6	Kazuistika 6	55
15.7	Kazuistika 7	58
16	DISKUZE	61
17	ZÁVĚR.....	65
	SEZNAM LITERATURY	66
	SEZNAM PŘÍLOH.....	69
	PŘÍLOHY.....	70

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Incidence a mortalita CRC	15
Obrázek 2 Regionální přehled případů CRC.....	16
Obrázek 3 Srovnání incidence s ostatními státy.....	16
Obrázek 4 Věková skupina pacientů s CRC	17
Obrázek 5 USG – zvětšená slezina	42
Obrázek 6 Mnohočetné metastáze CT	42
Obrázek 7 RTG břicha	45
Obrázek 8 Nález na kolonoskopii.....	45
Obrázek 9 PET/CT vyšetření.....	48
Obrázek 10 Patologie na PET/CT vyšetření.....	51
Obrázek 11 CT vyšetření břicha.....	54
Obrázek 12 CT vyšetření postižení jater.....	57
Obrázek 13 CT vyšetření před léčbou.....	60

SEZNAM ZKRATEK

5-FU – 5-fluorouracil

CA 19-9 – nádorový antigen CA 19-9

CD – crohnova choroba

CEA – karcinoembryonální antigen

CRC – kolorektální karcinom

CT – výpočetní tomografie

DFS – přežití bez nemoci

DM – diabetes mellitus

EGF – epidermální růstový faktor

EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor

EMR – endoskopická slizniční resekce

ESD – endoskopická submukózní disekce

FAP – familiární adematózní polypóza

Gy – Grey

CHT – chemoterapie

IBD – idiopatické střevní záněty

mCRC – metastazující kolorektální karcinom

MR – magnetická rezonance

MSI – mikrosatelitová instabilita

MSS – mikrosatelitová stabilita

mSv – millisievert

ORR – objektivní míra léčebných odpovědí

OS – celkové přežití

PET – pozitronová emisní tomografie

PFS – přežití bez progresu

RT – radioterapie

RTG – rentgen

RTCHT – radiochemoterapie

TEM – transmisní elektronový mikroskop

TME – totální mezorektální excize

TNM – klasifikace zhoubných nádorů

TOKS – test na okultní krvácení do stolice

TRUS – transrektální ultrasonografie

UC – ulcerózní kolitida

USG – ultrasonografie

VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor

VEGFR – receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru

ÚVOD

Bakalářskou práci na téma „Biologická léčba u kolorektálního karcinomu“ jsem si vybrala, jelikož je kolorektální karcinom druhým nejčastějším maligním onemocněním v České republice, každý rok se u nás diagnostikuje průměrně 7 967 nových případů. Toto onemocnění má celosvětově vysokou incidenci, mezi nejpostiženější státy patří státy střední Evropy. Prognózu této malignity výrazně zhoršuje fakt, že téměř polovina nových pacientů je diagnostikována až v pokročilém stádiu onemocnění. Některé rizikové faktory CRC se dají ovlivnit, jiné nikoliv. Nedá se ovlivnit věk a pohlaví, nejčastěji se totiž vyskytuje u mužů ve věku 70–74 let. Vysokou pravděpodobnost nějakého maligního onemocnění je u jedinců, kteří mají Lynchův syndrom. U familiární adematózní polypózy je až 100% šance, že jedinec onemocní kolorektálním karcinomem. Idiopatické střevní záněty rovněž zvyšují šanci CRC, především ulcerózní kolitida. Jedinci s vyšším rizikem musí být pečlivě sledováni, často již v mladém věku. Mezi nejčastější ovlivnitelné rizikové faktory patří zvýšení příjem červeného masa, smažené potraviny, kouření nebo obezita. V České republice dlouhodobě klesá incidence díky screeningovému programu. Screeningový program se zaměřuje na asymptomatické jedince ve věku nad 50 let. Ve věku 50-54 let si jedinec může udělat test na okultní krvácení jednou za rok. Od 55 let si může vybrat, jestli podstoupí screeningovou kolonoskopii jednou za 10 let nebo si jednou za 2 roky udělá test na okultní krvácení. Dnes se využívají imunochemické screeningové testy.

Práce je rozdělena na 2 části, teoretickou a praktickou. V teoretické části popisují anatomii tlustého střeva a rektu, epidemiologii, rizikové faktory. Dále se zabývám jednotlivými možnostmi diagnostiky, prevence a na prognostickými faktory. Důležitý je také staging. Následně se zaměřuji na samotnou léčbu kolorektálního karcinomu, ať už na lokální, tak i systémovou léčbu. Pro zhotovení praktické části jsem využila kvalitativní výzkum, kdy jsou zpracované kazuistiky pacientů, kteří se léčili s metastatickým kolorektálním karcinomem. Cílem této bakalářské práce je popsat komplexně kolorektální karcinom se zaměřením na léčbu metastatického onemocnění.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE

Tlusté střevo je součástí trávicí soustavy, měří 1,2-1,5 m a jeho šířka je 4-7,5 cm. Jeho jednotlivé části jsou slepé střevo (intestinum caecum), vzestupný tračník (colon ascendens), příčný tračník (colon transversum), sestupný tračník (colon descendens) a esovitý tračník (colon sigmoideum). Mezi vzestupným a příčným tračníkem se pod játry nachází pravé ohbí (flexura coli dextra) a mezi příčným a sestupným tračníkem je pod slezinou levé ohbí (flexura coli sinistra). Tlusté střevo začíná v pravé jámě kyčelní. Ve slepém střevě se nachází ústí ilea a červovitý přívěsek (appendix vermiformis). Appendix má délku 5-12 cm a šířku 0,5-1 cm, jeho tvar a poloha se u každého jedince může lišit. Na povrchu tlustého střeva se nacházejí tři taenie. Jsou to podélné pruhy zhuštěné příčné svaloviny široké 8-10 mm, svým tahem způsobují výklenky střeva (haustra coli). Na zadní ploše se nachází taenia mesocolica, vpředu kranálně je taenia omentalis a jediná přímo viditelná je taenia libera, která se vyskytuje na přední dolní stěně střeva. Sliznice tlustého střeva je krytá jednovrstevným cylindrickým epitelem a tvoří poloměsíčité řasy. V podslizniční vazivu se nachází cévní a nervová pleteň a obsahuje i mízní tkáň ze sliznice. Svalovinu tvoří povrchová podélná a vnitřní cirkulární vrstva. Na povrchu střeva je pobřišnice, která tvoří appendices epiploicae. Caecum, colon ascendens a polovinu colon transversum jsou zásobovány větvemi a. mesenterica superior. Druhou část colon transversum, colon descendens a colon sigmoideum zásobuje a. colica sinistra, která vychází z a. mesenterica inferior. Žíly probíhají společně s tepnami a ústí do v. portae. Mízní cévy probíhají podél krevních cév a vstupují do mízních uzlin. Mízní uzliny se nacházejí podél velkých kmenů cév, nodi lymphoidei ileocolici, colici dextri, colici medii et sinistri. ⁽¹⁵⁾

Rectum měří 12-15 cm a šířku má 4-5 cm. Začíná v úrovni obratlů S2-S3 a končí řitním otvorem. Horní část rekta tvoří ampulla recti, délku má 10-12 cm a šířku 4-10 cm, dolní část se nazývá canalis analis, je užší a měří 2-4 cm. Ve sliznici ampulla recti jsou tři příčné poloměsíčité řasy (plicae transversales recti) v analis analis se nachází 5-10 podélných sloupcovitých řas. Ve svalovině se tvoří prstencovitý vnitřní svěrač (m. sphincter ani internus) a zevní příčně pruhovaný svěrač (m. sphincter ani externus). Rectum kryje peritoneum, následně přechází na okolní orgány, u mužů na močový měchýř a u žen na dělohu. Horní část rekta zásobuje a. mesenterica inferior a dolní část a. iliaca

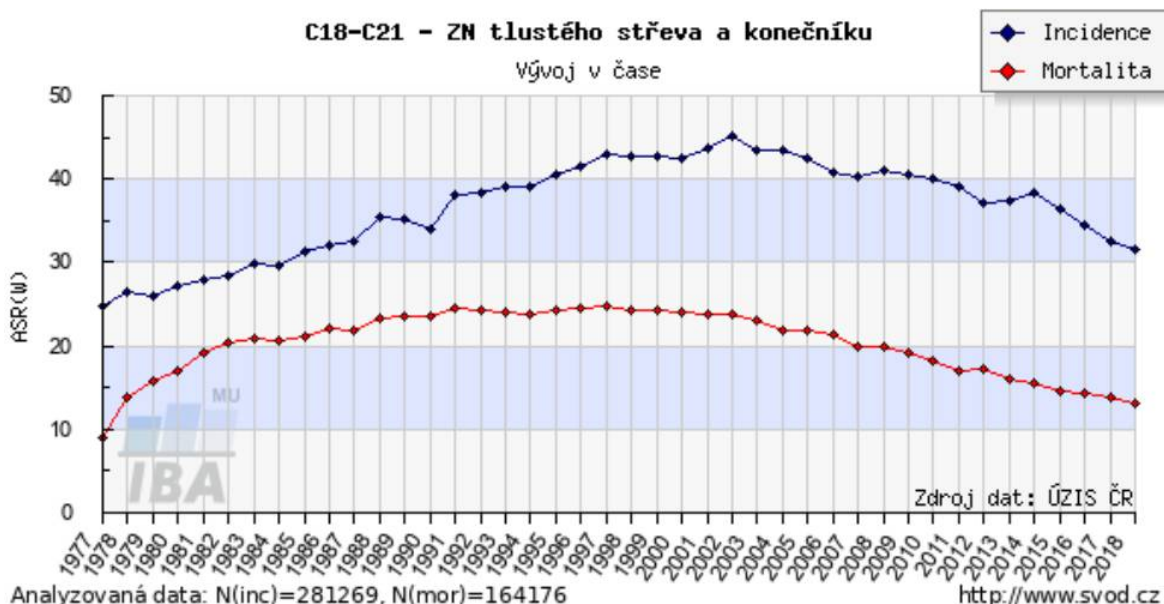
interna. Míza odtéká do nodi lymphoidei mesenterici inferiores, nodi iliaci interni a nodi sacrales. ⁽¹⁵⁾

Lokalizace nádoru ovlivňuje prognózu onemocnění, je rozdíl mezi nádory pravostranné a levostranné. Mezi pravostranné patří karcinom caeca, vzestupný tračník, jaterního ohbí, příčného tračníku a slezinného ohbí. Do levostranných se řadí karcinom sestupného tračníku, esovité kličky a rekta. Umístění a stadium nádoru ovlivňuje i samotnou léčbu. U velmi časných nádoru se může provést endoskopická operace nebo u nádorů konečníku může pacient podstoupit neoadjuvatní chemoradioterapii. ^(18,19)

2 EPIDEMIOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

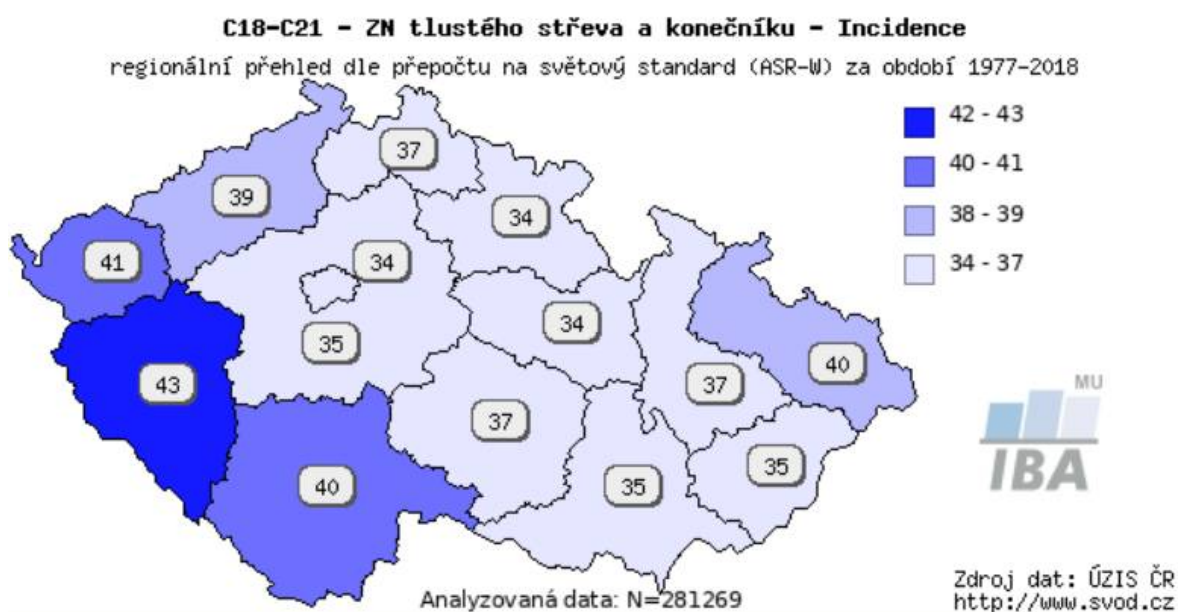
Kolorektální karcinom tvoří celosvětově 10 % všech nádorů a každý rok je diagnostikován u zhruba 1,23 milionu osob. Vysoká incidence onemocnění je především ve střední Evropě. V České republice je CRC druhou nejčastější malignitou u mužů i žen, ročně je u nás diagnostikován průměrně u 7 967 lidí a průměrně na něj zemře 3 481 osob. Nejpostiženější kraj v České republice je Plzeňský. V ČR je u cca 50 % nových pacientů diagnostikován CRC až ve třetím stadiu onemocnění nebo vyšším. U žen je nejčastější karcinom prsu a u mužů karcinom prostaty. Častěji tato nemoc postihuje muže, je u nich vyšší incidence i mortalita a nejčastěji se objevuje ve věku 55 až 75 let. Screeningový program CRC byl zahájen v roce 2000 a do roku 2015 se snížila incidence o 18,4 % a mortalita klesla o 32,4 %. Tím ale roste prevalence, v roce 2016 bylo v ČR 57 730 osob s tímto typem karcinomu, což je oproti roku 2006 nárůst o 38,6 %. V letech 2010-2011 byla Česká republika na druhém místě v počtu nemocných CRC v Evropě, poté se v roce 2012 přesunula až na 5. místo. V Evropě má momentálně největší incidenci CRC Slovensko, mezi další státy s největší incidencí se řadí Maďarsko, Dánsko nebo Nizozemsko. ⁽²⁾

Obrázek 1 Incidence a mortalita CRC



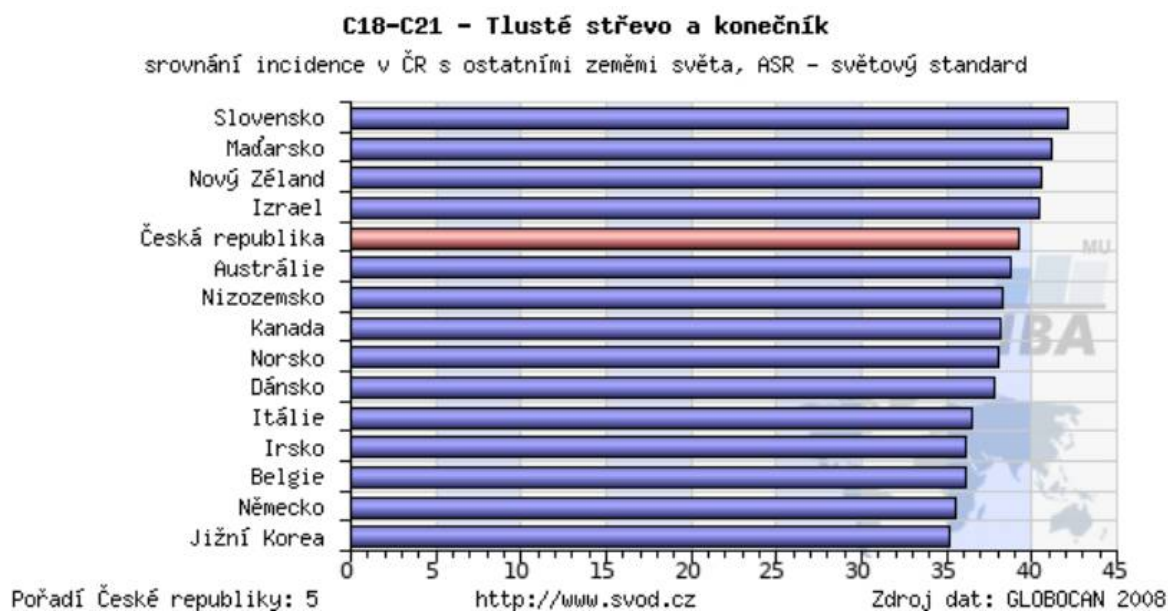
Zdroj: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

Obrázek 2 Regionální přehled případů CRC



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

Obrázek 3 Srovnání incidence s ostatními státy



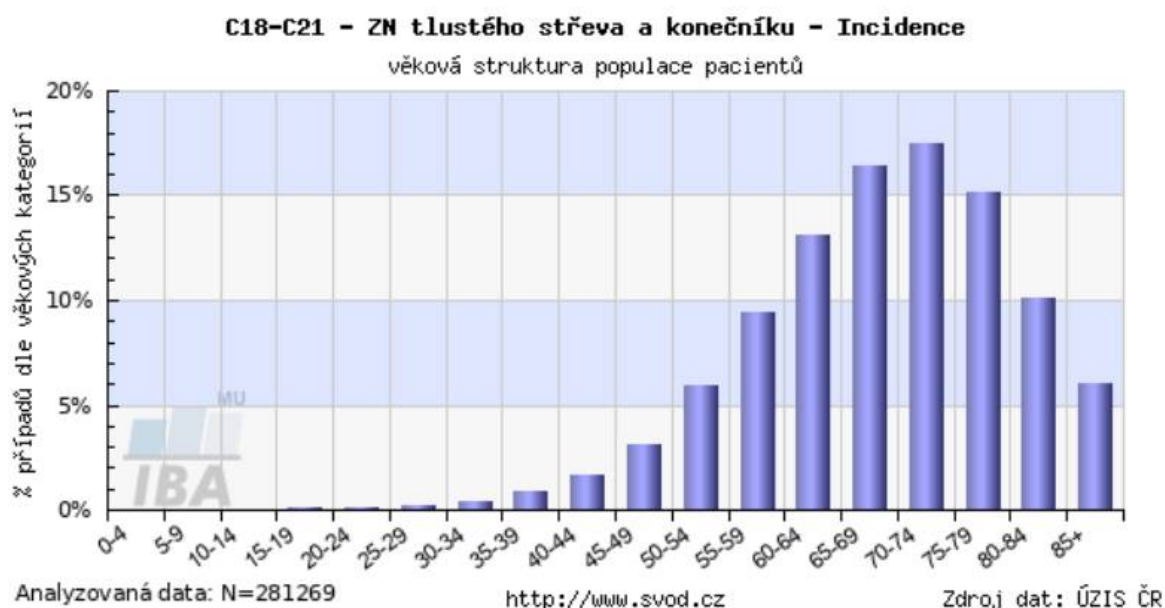
Zdroj: <https://www.svod.cz/analysez.php#>

3 RIZIKOVÉ FAKTORY

3.1 Endogenní rizikové faktory

Endogenní rizikové faktory jsou takové, které se nedají ovlivnit. Patří sem věk, kdy nejvíce kolorektálních karcinomů se vyskytuje ve věkové skupině 70-74 let a to 17,6 %, ve věku 55-59 let je to 9,9 % a ve věku 50-54 let je to 6,3 %. U mužů je větší pravděpodobnost výskytu CRC než u žen. ⁽⁸⁾

Obrázek 4 Věková skupina pacientů s CRC



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

3.2 Exogenní rizikové faktory

Exogenní rizikové faktory se dají na rozdíl od těch endogenních ovlivnit, jsou to faktory nesprávného životního stylu. Vyšší příjem červeného masa zvyšuje vznik kolorektálního karcinomu o 29 % a také sem patří určitá příprava masa, jako je uzení nebo smažení. Při grilování vznikají heterocyklické aminy a další karcinogenní látky, které působí na slizniční buňky kolorekta genotoxicky. Rizikové je také kouření, a to jak u aktivních kuřáků, tak i u jedinců, kteří kouřili v minulosti. Obezita, sedavý styl života nebo pití alkoholu má také vliv na vznik CRC. Studie dokládají, že vyšší riziko vzniku CRC je u jedinců s metabolickým syndromem, dyslipidemií, poruchou glukózové tolerance nebo diabetes mellitus 2. typu. ^(1,2,3)

Některé faktory životního stylu mohou naopak snížit riziko vzniku CRC. Do této skupiny patří pravidelná fyzická aktivita, dále užívání multivitaminů, kyseliny acetylsalicylové, vyšší příjem rybího masa a vlákniny nebo pití kávy. Užívání hormonální substituční léčby snižuje riziko vzniku CRC až o 20 % a také hormonální antikoncepce snižuje riziko vzniku CRC o 18-40 %. ^(2,8)

4 ETIOPATOGENEZE

Podle etiologie se kolorektální karcinom rozděluje do tří forem. Nejčastější forma je sporadická, takových CRC je cca 70 %, druhá nejčastější forma je familiární, která představuje zhruba 30 % CRC a kolorektální karcinomy spojené s idiopatickými střevními záněty tvoří 3 % všech CRC. ⁽⁸⁾

U sporadických kolorektálních karcinomů se jedná o postupnou akumulaci genetických změn. Sporadické CRC vznikají z benigních adenomových polypů nebo mohou vznikat i cestou plochých pilovitých lézí, které tvoří cca 20-30 % sporadických CRC. Pro vznik CRC je i významný věk, kdy od 50. roku života je jeho vyšší výskyt. ^(2,9)

Do familiární formy se řadí familiární adenomatózní polypóza (FAP), Lynchův syndrom, Gardnerův syndrom nebo Turcorův syndrom. U FAP je až 100% šance, že jedinec onemocní kolorektálním karcinomem. Mnohočetné polypy se začínají objevovat již mezi 10. a 25. rokem života, vyskytují se v tlustém i tenkém střevě nebo v žaludku. V rámci prevence se se sledováním jedinců začíná již přibližně od 10. roku života. Lynchův syndrom je dědičné autozomálně dominantní onemocnění. Jedinci postižení tímto syndromem mají vysoké riziko vzniku maligního onemocnění, kromě CRC také karcinomem tenkého střeva, žaludku, ovarii, pankreatu nebo hepatobiliárního systému. ^(1,2,7,8,9)

Mezi idiopatické střevní záněty patří Crohnova choroba a ulcerózní kolitida. Vznik CRC u idiopatických střevních zánětů souvisí s délkou trvání a mírou aktivity onemocnění, DNA kolonocytů je dlouhodobě poškozována noxami zánětu. U ulcerózní kolitidy je riziko vzniku CRC po 10 letech trvání nemoci 2 %, po 20 letech 10 % a po 25 letech 20 %. Pokud jedinec trpí pankolitidou, je riziko ještě vyšší. U pacientů s Crohnovou chorobou je pravděpodobnost vzniku CRC nižší než u pacientů s UC, ale stále je zhruba 3,5-7krát vyšší než u pacientů, kteří netrpí IBD. Jedinci s CD mají navíc i vyšší riziko vzniku karcinomu tenkého střeva. ^(3,8)

5 DIAGNOSTIKA

Pacient v časném stádiu kolorektálního karcinomu nemusí mít žádné příznaky. Typickým příznakem CRC je krev ve stolici, avšak drobné krvácení nemusí být viditelné a pokud jedinec krvácí dlouhodobě, tak se taková ztráta krve projeví anémií, únavou nebo slabostí. Příznaky se mohou lišit podle toho, v jaké části střeva se nádor nachází. Pokud má pacient nádor v levé polovině střeva, tak příznaky jsou zácpa, subileus, ileus nebo bolest břicha. Pokud je nádor v pravé polovině střeva, tak pacient pociťuje břišní dyskomfort, má bolest břicha, trpí únavou a ubývá mu tělesná hmotnost. ^(1,6)

5.1 Kolonoskopie

Mezi základní vyšetření při podezření na kolorektální karcinom patří kolonoskopie. Aby pacient mohl podstoupit kolonoskopii, musí se nejdříve provést očista střev. Tři dny před vyšetřením je vhodné vyřadit potraviny, které mají vysoký obsah nestravitelných zbytků, jako je celozrnné pečivo nebo ovoce a zelenina se slupkou, nebo takové, které obsahuje semínka. Den před vyšetřením se doporučuje nejíst tuhou stravu. Čiré tekutiny může pacient pít bez omezení, až zhruba dvě hodiny před vyšetřením by se pití mělo přerušit. Dále se střeva musí vyčistit roztokem polyetylénglykolu (přípravek Fortrans), kterého se musí vypít 4 litry. Místo něho se dají použít i nízko-objemové roztoky, což jsou kombinace různých látek s projímavým účinkem, jako polyetylénglykol s osmoticky účinkující kyselinou askorbovou (přípravek Moviprep) nebo osmoticky působící hořečnaté soli s laxativem pikosulfátem (Picoprep). ^(4,5)

Samotné vyšetření trvá většinou 20 minut. Před výkonem se může podat pacientovi podat analgosedace nebo se dá použít i celková anestezie. Pacient leží na levém boku, ale poloha se může během vyšetření měnit, podle potřeby lékaře. Endoskop je zaveden do rekta, poté do tlustého střeva. Během vyšetření lékař na monitoru sleduje obraz tlustého střeva, může odebírat vzorky tkáně nebo může odstraňovat polypy. ⁽¹²⁾

5.2 Nativní snímek břicha

Sám o sobě nativní snímek břicha význam v diagnostice kolorektálního karcinomu nemá, dělá se však proto, aby se zjistily komplikace, jako je střevní neprůchodnost či perforace. Snímek břicha se může provést buď vestoje nebo vleže. Vleže se snímek dělá při podezření na ileus, ten se na snímku ukáže jako rozšíření kliček střev, na snímku vestoje se objeví četné hladinky střevního obsahu. Vestoje se snímek dělá k detekci volného plynu v peritoneální dutině, projeví se jako srpkovité projasnění pod bráničními

oblouky. Výhodou RTG snímku břicha je dobrá dostupnost a rychlost vyšetření. Dávka jednoho snímku břicha je zhruba 1,0 mSv, proto se nesmí provádět u těhotných žen. ⁽²⁾

5.3 Irigografie

V dnešní době se irigografie využívá spíše jen vzácně, nahrazuje se endoskopickými metodami, ultrazvukem, CT vyšetřením nebo virtuální kolonoskopií. Pacient musí mít co nejlépe vyprázdněná střeva, mohou se využít i přípravky, které způsobují hypotonii. Vyšetření může být monokontrastní nebo dvojkontrastní. Při dvojkontrastním vyšetření se nejdříve střevo naplní per rectum až po lileonální flexuru pozitivní kontrastní látkou, což je v tomto případě baryová suspenze, poté se do těla vpraví vzduch, což je negativní kontrastní látka, do té doby, než se zobrazí ileocekální přechod. Díky vzduchu se rozepíná lumen střeva a na sliznici ulpívá baryová kontrastní látka. Pokud zde není žádná patologie, tak je povrch sliznice hladký, haustreace je pravidelná a v kontrastní náplni nejsou žádné defekty. Polypoidní léze se zobrazí jako dobře ohraničené projasnění s lemem kontrastní látky, irigografie však nedokáže spolehlivě odlišit maligní polyp od benigního. Pokročilé nádorové léze se zobrazí jako nepravidelné polypoidy a stenózy, nejsou však obvykle delší než 5 cm. Výhodou je, že pomocí irigografie se dá přesně lokalizovat tumor, nevýhodou oproti endoskopickým metodám naopak je nemožnost odběru biopsie. Pokud je podezření na perforaci nějaké části střeva, musí se použít místo baryové kontrastní látky jodová, která však nemá tak dobrou kvalitu zobrazení a má nižší viskozitu. Vyšetření se nesmí z důvodu ionizujícího záření provádět u těhotných žen. ⁽²⁾

5.4 Ultrasonografie

Transabdominální ultrasonografie se využívá k vyloučení jaterních metastáz. Pro předoperační staging je ultrazvuk břicha základním vyšetřením, pokud je ale nález nejasný nebo pokud je podezření na vzdálené metastázy, musí se provést i CT vyšetření břicha a pánve. Pacient musí být při vyšetření nalačno a při samotném vyšetření leží pacient na zádech. Při vyšetření jater se využívá subchondrální nebo interkostální přístup z pravé strany, pacient může být vyzván k hlubokému nádechu nebo ke změně polohy na levý bok, což zajistí vizualizaci co největšího rozsahu jater. Ultrasonografie pomáhá určit polohu, velikost a charakter ložiska. Metastázy CRC bývají často mnohočetné a mohou vzájemně splývat. Ložisko se může zobrazit jako lehce hyperechogenní nebo izoechogenní s hypoechogenním lemem. Ložiska se mohou hodnotit pomocí speciální intravenózní

kontrastní látky (CEUS), která umožňuje sledování syčení ložiska v reálném čase po dobu minimálně tří minut. Kontrastní látka pomáhá určit, jestli je ložisko benigní nebo maligní. Pokročilý primární CRC vypadá na ultrazvuku jako nepravidelné a výrazné zesílení stěny tlustého střeva, bývá převážně hypoechogenní a s vaskularizací v dopplerovském modu. ⁽²⁾

Transrektální ultrasonografie se uplatňuje při zjišťování rozsahu tumoru rekta. Zbytky stolice by mohly způsobovat artefakty, proto je důležité, aby byl pacient dostatečně vyprázdněn klyzmatem. Pacient při tomto vyšetření leží na boku, někdy je potřeba, aby se položil na záda či na břicho. Využívá se rotační sonda, s frekvencí 7,5-10 MHz. Je nutné použít jednorázové balonkové předsádky, které, aby dobře přilehly na stěnu rekta musí být naplněny vodou, minimalizuje se tím vrstva vzduchu v lumen rekta. Nádor se zobrazí jako hypoechogenní a dá se zhodnotit rozsah invaze do jednotlivých vrstev střeva podle toho, do jaké hloubky ruší normální obraz stěny střeva. Postižené uzliny mají okrouhlý tvar, jsou hypoechogenní a někdy jsou větší než 5 mm. Výhodou ultrasonografických metod je absence ionizujícího záření. ⁽²⁾

5.5 Výpočetní tomografie

Konvenční CT se využívá u pacientů s kolorektálním karcinomem při hledání metastatického postižení. Primární tumor na CT lze diagnostikovat u pokročilých lézí. Pacient musí být nalačno a před vyšetřením musí postupně vypít 2 litry kontrastní látky, aby došlo k naplnění střevních kliček. Během vyšetření leží pacient na zádech, nejdříve se provede nativní sken. Následně se intravenózně podá jodová kontrastní látka a vyšetření probíhá v arteriální a portovenózní fázi. Metastázy jater se zobrazí v portovenózní fázi jako okrouhlá či oválná hypodenzní ložiska, která mají lehce neostře ohraničení. Mohou mít různé velikosti a také jich může být více nebo být solitární. Plicní metastázy bývají většinou vícečetné a jsou to různě velké noduly v plicním parenchymu. Primární tumor střev vypadá jako asymetrické rozšíření stěny nad 6 mm. Mezi výhody patří dobré rozlišení a také rychlost a dostupnost vyšetření. Nevýhoda je radiační zátěž a také je zde riziko alergické reakce na jodovou kontrastní látku. ⁽²⁾

Virtuální kolonoskopie sice nenahrazuje klasické endoskopické vyšetření, ale může se využít k doplnění běžných screeningových metod. Dají se hodnotit především polypoidní léze, pokud jsou střeva dostatečně dilatována. Pacient musí mít co nejdůkladněji vyprázdněná střeva a během přípravy se musí podat perorálně malé množství pozitivní kontrastní látky, kvůli značení zbytků stravy. Před vyšetřením se musí pacientovi

insuflovat oxid uhličitý per rectum, čímž se docílí lepší distenze střeva. Vyšetření se provádí ve dvou polohách, nejdříve na zádech a poté na břiše, aby byl zachycen co největší rozsah střev. Polypoidní léze vypadají jako kulovité nebo oválné výrůstky, které mají různě široké stopky. Pokud je dobrá distenze, lze vyšetřit celé střevo, a to i v případě, pokud je tam nějaké zúžení či větší vinutost. Léze lze pozorovat z různých úhlů díky 3D rekonstrukci. Mohou se náhodně zaznamenat i patologie jiných orgánů, jelikož se při tomto vyšetření zachytí nativně i zbytek břicha. Nevýhodou je radiační zátěž, která doprovází CT vyšetření a oproti klasické kolonoskopii nelze provést biopsie na histologické vyšetření. Virtuální kolonoskopie se nesmí provádět u pacientů, kteří mají akutní střevní zánět nebo jsou krátce po operaci střev. ⁽²⁾

5.6 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance pánve zobrazí šíření tumoru do okolí, dokáže odlišit normální tkáň od té postižené tumorem díky dobrému tkáňovému kontrastu. Dá se stanovit hranice dolního okraje tumoru dolního rekta a také invaze do sfinkterů, podle čeho se dá posoudit, jestli lze provést výkon šetřící svěrač. Tumory mají na magnetické rezonanci nepravidelně zesílenou stěnu rekta, u pokročilejších tumorů je rozostření zevní kontury stěny a velmi pokročilé tumory již mohou infiltrovat do svého okolí. Magnetická rezonance je časově náročná a má vyšší cenu, ale má vynikající měkkotkáňový kontrast, je neinvazivní a bez ionizujícího záření. Nesmí se provádět u pacientů, kteří mají kardiostimulátor nebo kochleární implantát. ⁽²⁾

Magnetická rezonance jater se provádí u pacientů, kteří nemohou podstoupit CT vyšetření nebo pokud na něm měli nejasný nález. Vyšetřují se játra a žlučové cesty v různých sekvencích. Metastázy jsou nejlépe rozpoznatelné v pozdějších fázích, kdy je jaterní parenchym nasycený kontrastní látkou, ale ložiska jsou hypointenzní. ⁽²⁾

5.7 Onkomarkery

Onkomarkery neslouží k primárnímu odhalení nádoru, ale jsou vhodné pro sledování průběhu onemocnění. Hodnota markeru udává jeho koncentraci v séru. U kolorektálního karcinomu se sledují onkomarkery CEA a CA 19-9. Pokud onkomarkery v průběhu léčby klesají, je to známka toho, že je léčba úspěšná, naopak jejich vzestup může znamenat návrat nemoci. ^(10,11)

6 STAGING

Aby mohla být naplánovaná léčba kolorektálního karcinomu, je třeba určit rozsah tumoru. Používá se klasifikace TNM, kdy T znamená rozsah primárního tumoru, N znamená, jestli jsou přítomné metastázy v regionálních lymfatických uzlinách a jejich rozsah a M jsou vzdálené metastázy. ⁽²⁾

6.1.1 Diagnostika primárního tumoru

Primární tumor se může u asymptomatického pacienta zachytit díky screeningovému vyšetření, u symptomatických pacientů se objeví pomocí CT nebo na ultrazvukovém vyšetření. V některých případech se můžou nejdříve zjistit jaterní nebo plicní metastázy při hledání důvodu obtíží, které nemusejí souviset s CRC, např. nauzea, dušnost, či nespécifické bolesti břicha. ⁽²⁾

Pro staging nádorů střeva se může využít CT, které je vhodné spíše u nádorů T3 a T4, jelikož CT má nízkou senzitivitu pro odlišení časných stadií T1 a T2. U stadia T3 už lze pozorovat invaze do okolí v podobě pruhovitých spikulací a jsou lehce zvýšené denzity. U stadia T4 je již infiltrace do okolních orgánů. Uzliny větší než 1 cm se pokládají za patologické, měl by se ale posuzovat i tvar uzliny, struktura, okraje a homogenita sycení, jelikož některé uzliny větší než 1 cm mohou být i benigní. ⁽²⁾

Pro staging nádorů rekta se využívá transrektální ultrasonografie a magnetická rezonance rekta. Pro časnější stadia je vhodnější TRUS, jelikož dokáže lépe rozeznat od sebe stadia T1 a T2. Tumory ve stádiu T1 zasahují do submukózy, u stadia T2 je už navíc infiltrována i musculus propria. Pro vyšší stadia tumorů se již využívá MR. Tumor ve stádiu T3 prorůstá přes serózu do přilehlého mezorektálního tuku, a ve stadiu T4 tumor prorůstá do peritonea, kde kaudální částí navazuje na mezorektální fascii nebo již do okolních orgánů, např. do dělohy, prostaty nebo močového měchýře. Tumory distálního rekta mohou prorůstat až do důležitých struktur, jako jsou vnitřní svěrač, intersfinkterický prostor a zevní svěrač. Uzliny větší než 5 mm se považují za metastatické. ⁽²⁾

6.1.2 Diagnostika metastáz

Pro diagnostiku metastáz se dá využít CT hrudníku, břicha a pánve, nebo se mohou použít hybridní metody, celotělové PET/CT nebo PET/MR. Tato vyšetření informují o tom, jestli je přítomná diseminace do jater, plic, peritonea, skeletu nebo periferních uzlin. Pomáhají při plánování chirurgické léčby metastáz a také se díky nim dají určit komplikace, které mohou nastat při prorůstání metastáz. Při podezření metastáz do mozku

je provedeno MR vyšetření, díky kterému se dá rozpoznat metastáza od primárního tumoru. (2)

7 PREVENCE

Kolorektálnímu karcinomu lze zabránit pomocí prevence. Prevence se dělí na primární a sekundární. ⁽²⁾

7.1 Primární prevence

Při primární prevenci se doporučuje snížit konzumaci alkoholu, omezit kouření a také snížit konzumaci červeného masa. Dále je vhodné vyhnout se určitým přípravám pokrmů, jako je smažení, pečení či grilování. ⁽²⁾

7.2 Sekundární prevence

Do sekundární prevence patří dispenzarizace a screening kolorektálního karcinomu. Při dispenzarizaci se dlouhodobě sledují jedinci, kteří mají zvýšené riziko kolorektálního karcinomu, patří sem osoby s idiopatickými střevními záněty, jedinci s pozitivní rodinnou anamnézou CRC nebo adenomového polypu u příbuzného prvního řádu, kterému je pod 60 let, dále se sledují pacienti se známým nebo suspektním hereditárním syndromem CRC a také pacienti, kteří mají adenomový polyp nebo CRC. ⁽²⁾

Screening kolorektálního karcinomu se v České republice provádí u asymptomatických jedinců, kterým je nad 50 let a nemají chronické zánětlivé onemocnění střev nebo dědičné polypózní syndromy a také pokud mají negativní rodinnou a osobní anamnézu CRC. Screening CRC se dělí se na jednoetapový a dvouetapový. Při jednoetapovém screeningovém programu se provede buď kolonoskopie, flexibilní sigmoidoskopie nebo CT kolonografie. U dvouetapových programech si pacient provede test na okultní krvácení a pokud test vyjde pozitivní, tak jedinec podstoupí kolonoskopii. Cílem screeningu kolorektálního karcinomu je zvýšení četnosti záchytu tzv. pokročilého adenomu a také zvýšení podílu časných stádií karcinomu na úkor stádií pokročilých. ⁽²⁾

U jedinců ve věku od 50 do 54 let, se provádí test okultního krvácení jednou za rok, od 55 let si může pacient vybrat, jestli si jednou za dva roky provede TOKS nebo jestli podstoupí screeningovou kolonoskopii. Pokud screeningová kolonoskopie vyjde negativní, stačí aby jí pacient podstoupil až za dalších 10 let. Místo klasické kolonoskopie je možnost provést kapslovou kolonoskopii. Tato metoda má dostatečnou senzitivitu, ale nevýhoda je vyšší cena. Pokud se při kapslové kolonoskopii objeví nález, který vyžaduje biopsii, musí se provést klasická kolonoskopie. Testy na okultní krvácení zjišťují, jestli se ve stolici nachází mikroskopické ztráty krve. Dříve se používaly guajakové testy, které fungovaly na

peroxidázové reakci, ale mohly vycházet falešně pozitivně, ale i falešně negativně. Falešně pozitivní výsledek mohl vzniknout, pokud pacient před testem požil potraviny obsahující zvířecí krev, tepelně nezpracované maso nebo některé druhy ovoce a zeleniny, např. květák, brokolice nebo ředkvičky. Falešně negativní výsledek mohl nastat, když jedinec užil vysoké dávky vitamínu C. Nyní se používají imunochemické testy, které mají vyšší senzitivitu, jsou snadno proveditelné a pacient před testováním nemusí držet dietu. Tyto testy fungují na využití protilátek, které se vážou na globinovou složku hemoglobinu. ^(2,18)

8 PROGNOTICKÉ FAKTORY

Mezi prognostické faktory kolorektálního karcinomu patří rozsah onemocnění, předoperační hodnota CEA, grading, pozitivita resekčních okrajů, přítomnost vaskulární a lymfatické invaze nebo perineurální šíření. ⁽¹⁾

U kolorektálního karcinomu, který se zachytí v 1. stadiu je lepší prognóza, šance na dlouhodobé přežití je až 80 %, ve 2. stádiu je šance na přežití 60 %, ve 3. stádiu 30 % a ve 4. stádiu pouze zhruba 5 %. U pravostranných nádorů dochází k častějšímu metastatickému postižení lymfatických uzlin a peritonea. U metastatického onemocnění má negativní prognostický vliv bodová mutace V600E v onkogenu BRAF, která je u zhruba 5-9 % pacientů, naopak lepší prognóza má tato mutace u lokalizovaného onemocnění ve spojení s mikrosatelitovou nestabilitou. Horší prognózu mohou mít také někdy mutace v onkogenu KRAS. U 2. stadia mají lepší prognózu nádory s MSI než pacienti se stejným stadiem onemocnění s nádory MSS. ^(1,19)

8.1 Dispenzarizace po radikální léčbě

Recidiva kolorektálního karcinomu je v prvních 6 měsících po kurativní léčbě vzácná. Během prvního až třetího roku exponenciálně roste riziko recidivy, ale od čtvrtého roku se snižuje. ⁽²⁾

Pokud byl kolorektální karcinom zachycen v časném stadiu, tak se kolonoskopie provádí v prvním a třetím roce od skončení léčby, poté jednou za pět let. V případě, že byl na kolonoskopii nalezen rizikový adenom, tak se vyšetření opakuje za rok. V prvním až třetím roce po ukončení léčby se jednou za 3-6 měsíců provádí klinické vyšetření a sleduje hodnota CEA a jednou za 6-12 měsíců se provede CT hrudníku, břicha a pánve. Po 5 letech se již sledování CEA a vyšetření pomocí CT neprovádí, pouze jednou ročně se provede klinické vyšetření. ⁽²⁾

U pacientů ve 4. stadiu po radikální metastazektomii se kolonoskopie provádí stejně často jako u časných stadií. Jednou za 3-6 měsíců se první 2 roky provádí CT hrudníku, břicha a pánve a poté jednou za 6-12 měsíců do uplynutí 5 let. První 3 roky se hodnoty CEA sledují jednou za 3-6 měsíců a následně, než uplyne 5 let po ukončení léčby jednou za 6 měsíců. ⁽²⁾

9 LOKÁLNÍ LÉČEBNÉ METODY

9.1 Endoskopická léčba

Endoskopická léčba lze provést pouze u časných stádií CRC, je nízké riziko šíření do lymfatických uzlin a malá šance, že dojde k recidivě onemocnění. Endoskopická operace se provádí, pokud lze nádor celý odstranit. Mezi metody endoskopické resekce patří endoskopická polypektomie, endoskopická mukózní resekce a endoskopická submukózní disekce. ⁽¹⁴⁾

Endoskopickou polypektomií se odstraňují primárně stopkaté polypy. Na stopku, která se vytvoří na normální sliznici se nasadí polypektomická klička. Odstranění polypu se provádí zaškrcením kličky společně s aplikací elektrokoagulačního proudu. Kličkou se odstraňují i přisedlé a ploché léze velikostí do 9 mm, u kterých se ale nepoužívá elektrokoagulační proud. ^(13,14)

Endoskopická mukózní resekce se využívá k resekci přisedlých a plochých lézí, které jsou větší než 10 mm a nešly odstranit polypektomií. Nejdříve se submukózně aplikují různé roztoky a poté se ploché léze snesou kličkou. ^(13,14)

Při endoskopické submukózní disekci se používají speciální diatermické nože. Výhodou ESD je snesení léze vcelku, zatímco u EMR by musela být odstraněna po částech. Začne se opět submukózní aplikací roztoku a následně se provede cirkulární incize kolem léze a submukózní disekce. ^(13,14)

U nádorů rekta se k odstranění lézí dá použít transanální endoskopická mikrochirurgie. Využívá se k odstranění benigních nádorů a u pacientů, pro které by mohla být radikální operace riskantní. Dají se odstranit nádory, které se nachází ve střední a orální třetině rekta. Mezi výhody TEM patří nízké riziko pooperačních komplikací, rychlá rekonvalescence, nízká pooperační bolest, absence operačních vstupů a minimální traumatizace tkání. Výkon se provádí v celkové anestezii, lumen rekta je insuflován oxidem uhličitým. Samotná resekce se vykoná v celé tloušťce stěny rekta, resekční linie se naznačí elektrokoagulačním háčkem kolem léze s bezpečnostním lemem zdravé tkáně. ^(3,20)

9.2 Chirurgická léčba

Cílem chirurgické léčby je kompletní odstranění nádoru. Podle stadia onemocnění se rozhoduje, jestli léčba bude radikální nebo paliativní. Ve 4. stádiu lze také provést radikální léčbu, avšak léčbu musí posoudit multidisciplinární onkologická indikační komise, stejně tak jako u pacientů, kteří mají karcinom distálních dvou třetin konečníku, lokální pokročilé nádory, které prorůstají do okolních nádorů a také kteří mají lokální recidivy CRC. ⁽²⁾

9.2.1 Plánování operace

U nádoru rekta se nejdříve provede anorektoskopie a buď kolonoskopie či CT kolonografie. Musí se zjistit celkový rozsah nádoru a odhalit, jestli jsou přítomny uzlinové nebo orgánové metastázy. Tím se určí TNM klasifikace a stadium onemocnění. Provede se CT hrudníku a břicha a buď magnetická rezonance rekta nebo TRUS. Může se doplnit MR jater, či PET/CT nebo PET/MR. Ohledně postupu léčby rozhodují i hladiny onkomarkerů, charakteristika odebrané nádorové tkáně a zjištění mutací genu KRAS nebo BRAF. U nádoru tračnicku se taktéž indikuje kolonoskopie nebo CT kolonografie a CT hrudníku a břicha. V nejasných případech i provádí i doplňková vyšetření. ⁽²⁾

Pokud je nádor rekta bez metastáz, lze provést před chirurgickým výkonem samotné ozáření nebo v kombinaci s chemoterapií. Neoadjuvantní léčba se indikuje především u nádorů v pokročilejším stádiu T a pokud jsou přítomny uzlinové metastázy v infraperitoneální části rekta. Naopak u nádorů tračnicku se většinou neoadjuvantní léčba neindikuje a rovnou se přistupuje k chirurgickému odstranění nádoru s okolní částí tlustého střeva a regionálními uzlinami. U pacientů, kteří mají nádor tračnicku a rekta s metastázemi, se zahajuje léčba samotnou systémovou chemoterapií nebo v kombinaci s biologickou léčbou. Pokud měla chemoterapie příznivou odezvu, může pacient po restagingu podstoupit chirurgickou léčbu. Při paliativní chirurgické léčbě se odstraní pouze závažné příznaky nádoru, např. aby byla zajištěna kvalitní pasáž trávicím traktem nebo aby se vyřešilo krvácení. Před operací musí pacient podstoupit řadu vyšetření kvůli zhodnocení operability, jako anesteziologické vyšetření, echokardiografie nebo spirometrie. ⁽²⁾

9.2.2 Operace

Při operaci tračnicku se s tračnickem odstraňují i jeho závěsy a lymfadenektomií. Obecně platí, že minimální vzdálenost resekcčního okraje od tumoru by měla být alespoň 5 cm. Rozsah závisí od povodí cévního zásobení, což umožňuje odstranění příslušných regionálních uzlin i s případným nádorovým postižením. Pokud se nádor nachází v části

slepého střeva, oblasti vzestupného tračníku nebo i v proximální části jaterního ohbí pravého tračníku, tak se provádí pravostranná hemikolektomie. Levostranná hemikolektomie se indikuje u nádorů sestupného tračníku a tumorů esovité kličky. Pokud nádor prorůstá i do sousedních orgánů, je možné společně s tračníkem odstranit i postižené orgány. Nádory pravé poloviny tračníku mohou infiltrovat dvanáctník, nádory transversa mohou prorůst do žaludku, nádory slezinného ohbí zase do kaudy sleziny a sleziny. Nádory esovité kličky a rektosigmatu mohou prorůst do močového měchýře nebo do gynekologických orgánů a nádory obou polovin tračníku mohou prorůst do močovodů nebo stěny břišní. ⁽²⁾

Nádory rekta se rozdělují dle lokalizace na nádory orálního, středního a dolního rekta. Nádory orálního rekta jsou takové, které jsou výše než 10 cm a méně než 15 cm od anokutálního přechodu. U nádorů středního rekta, které jsou výše než 5 až 10 cm od anokutálního přechodu, je radikální výkon resekce s distálním resekcčním okrajem 2 cm od dolní hranice nádoru s provedenou totální mezorektální excizí. U nádorů dolního rekta, 0 až 5 cm od anokutálního přechodu, lze provést resekce s TME pouze, pokud pacient nejdřív podstoupil předoperační neoadjuvantní léčbu a pokud je možné během operace ponechat alespoň 1 cm bezpečnostní lem od dolní hranice nádoru. Pokud nelze zachovat lem 1 cm, musí se odstranit celý konečník a svěrače a musí se založit definitivní vývod terminální stomie. ⁽²⁾

Při radikálním odstranění nádoru rekta se provede resekce postižené části konečníku s totální mezorektální excizí, v případě nádoru orálního rekta se provádí parciální mezorektální excize. Při mezorektální excizi provádí totální lymfadenektomie, odstraní se tuková tkáň, která obklopuje rektum, včetně lymfatických uzlin. U tumorů orálního rekta se odstraňuje pouze tkáň v rozsahu 5 cm pod dolním okrajem nádoru. U nádorů, které jsou distálnější je třeba odstranit perirektální lymfatické a tukové tkáně, ale ponechá se intaktní povázka, která obklopuje tukovou tkáň s uzlinami kolem rekta. Nesmí se porušit důležité cévní a nervové struktury. ⁽²³⁾

9.3 Radioterapie

Radioterapie u karcinomu rekta je nejčastěji neoadjuvantní, ale může být i adjuvantní, kurativní nebo paliativní. Může být aplikována současně i se systémovou léčbou, chemoterapií se zvyšuje citlivost nádorových buněk a studie prokázaly, že konkomitantní radiochemoterapie je efektivnější než samotná radioterapie. Využívalo se

cystostatikum 5-fluorouracil, kde je aplikace kontinuální a pacient musel být hospitalizován, dnes se využívá spíše kapecitabin, který je stejně efektivní jako 5-FU. Radioterapie v kombinaci s chirurgickou léčbou snižuje rizika lokálních recidiv v pánvi. Recidiva po samostatném operačním výkonu je u stadia II 15-30 % a u stadia III 30-50 %. S radioterapií je spojená akutní i pozdní toxicita. Akutní toxicita se projevuje erytémem na kůži nebo dermatitidou, dále pacient může trpět mukozitidou, mohou se objevit průjmy, dysurie nebo tenezmy. Tyto potíže se objevují po 2. týdnu radioterapie a odeznívají 2-3 týdny od ukončení léčby. Pozdní toxicita nastává 3 měsíce až roky od ukončení radioterapie, její projevy je zhoršení funkce svěrače nebo genitourinární toxicita. ^(2,3,15,21)

Radioterapie se může provést v dlouhém nebo krátkém režimu. V dlouhém režimu je RT aplikována dohromady s chemoterapií, celkem se provede 28 frakcí a celková dávka je 44-45 Gy a dalších 5-6 Gy se aplikuje jako boost na nádor. Mezi radioterapií a chirurgickou léčbou by měl být rozestup 6-12 týdnů, kdy musí odeznít akutní toxicita a také až u poloviny pacientů dojde k downsizingu nádoru. U některých nemocných může docházet i k downstagingu onemocnění nebo k úplnému vymizení karcinomu. Názory, jak dlouho čekat, než se provede chirurgická resekce po neoadjuvantní RTCHT se liší, metaanalýza tvrdí, že by se mělo čekat 7-8 týdnů, jiné práce prohlašují, že je lepší čekat 10-12 týdnů. ⁽³⁾

Krátký režim radioterapie se provádí bez konkomitantní chemoterapie. Aplikuje se 25 Gy v 5 frakcích. Do 72 hodin od poslední dávky radioterapie se provede chirurgická resekce, v tu dobu se ještě nestihne projevit akutní toxicita. V tomto režimu nedochází k downsizingu nádoru, proto se nedoporučuje k léčbě u pacientů, kteří mají hraničně operabilní nádory. Je zde větší riziko pozdních ireverzibilních změn v pánvi, jako je fibróza, pánevní neuropatie nebo lymfedém dolních končetin. U nemocných, kteří nemohou podstoupit konkomitantní chemoterapii, se může využít odložený přístup, kdy se chirurgická resekce provede až 6-8 týdnů po radioterapii. ⁽³⁾

Při adjuvantní konkomitantní RTCHT se aplikuje 45-50 Gy na oblast pánve a boost dávka 5-6 Gy na nádor. Aplikace adjuvantní léčby je u pacientů, kteří mají zvýšené riziko vzniku lokální recidivy. Důvodem, proč neprovádět radiochemoterapii je, že u pacienta po resekcii rekta s totální mezorektální excizí již není co ozařovat. Je třeba dodržet 3-4 týdny od operace, než se provede RT, což může mít za následek progresi onemocnění. Nevýhodou je, že může dojít k ozáření tenkého střeva a kolorektální anastomózy. ⁽³⁾

Kurativní radioterapie se provádí u pacientů, kteří mají pokročilý inoperabilní tumor, mají kontraindikace k chirurgické léčbě nebo pokud operaci odmítli. Používá se normofrakcionace 5x týdně 2,0 Gy, celkem 46 Gy na oblast malé pánve, následně 60 Gy na doozáření tumoru. Aplikuje se buď samostatně nebo s chemoterapií. ⁽²¹⁾

Paliativní radioterapie se aplikuje, pokud je pacient ve špatném stavu a k léčbě recidiv onemocnění. Jejím cílem je omezení progresu onemocnění, zástava krvácení a ke snížení bolesti. Používají se akcelerované frakcionační režimy, např. 10-15x dávka 3 Gy. ⁽²¹⁾

Brachyterapie karcinomu rekta se v České republice příliš nevyužívá. Je možné je využívat pouze u povrchových tumorů v rozsahu T1 a T2 a pokud nejsou postižené lymfatické uzliny. Nejčastěji se využívá intersticiální brachyterapie ke kurativní léčbě. Intraluminální brachyterapie využívá hlavně u krvácejících tumorů k paliativní léčbě. Dá se kombinovat společně se zevní radioterapií. Provádí se zhruba po 6 týdnech po zevní radioterapii a aplikuje se 2x 30 Gy, využívá se zdroj s nízkým dávkovým příkonem (LDR). ⁽²¹⁾

10 SYSTÉMOVÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA ROZDĚLENÁ DLE LÉČEBNÉHO ZÁMĚRU

10.1 Adjuvantní systémová léčba

Po resekci CRC se může indikovat adjuvantní systémová léčba, jejím cílem je snížení počtu vzdálených recidiv nádoru a zničení mikrometastáz. S adjuvantní léčbou by se mělo začít po 3-6 týdnech od chirurgické operace a její doba trvání je 6 měsíců. Ve II. stádiu onemocnění je adjuvantní léčba vhodná pro pacienty, kteří mají vysoké riziko recidivy, kdy u nich bylo málo resekovaných uzlin nebo mají vysokou hladinu CEA, šance na přežití se zvýší o 3-5 %. Provádí se i u pacientů, kteří podstoupili kompletní resekci III. stádia, zvyšuje u nich šanci na přežití o 30 %. Dříve se běžně podával bolusový režim s 5-FU a leukovorinem v Mayo režimu, 5 dní po sobě s opakováním každé 4 týdny. V dnešní době se spíše využívá dvoudenní kontinuální podání 5-FU v režimu de Gramont s opakováním každé 2 týdny. V režimu FOLFOX se oxaliplatinu přidává ke kontinuálně aplikovanému 5-FU, sice zvyšuje toxicitu, ale ve III. stadiu dochází k prodloužení DFS a také OS. Je zde také možnost nahradit 5-FU perorálním kapecitabinem buď v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou. Tato možnost je pro pacienty pohodlnější, jelikož nemusí mít zaveden centrální žilní katetr a nemusí tak často docházet do nemocnice. Cílená léčba v adjuvantní indikaci výsledky nezlepšuje. ^(14,22)

10.2 Paliativní systémová léčba

Paliativní systémová léčba se indikuje především u pacientů s mCRC. Cílem je nemoc zastavit a prodloužit pacientův život. Při paliativní chemoterapii se používá dvojkombinace 5-FU/ leukovorin s oxaplatinou nebo irinotecanem. Nebo trojkombinace 5-FU/ leukovorin, irinotecan a oxaliplatinu. ^(22,24)

V paliativní léčbě se dá použít biologická léčba, která výrazně zvyšuje prognózu. Před zahájením léčby je nutné vyšetřit molekulární prediktivní markery. Onkogen RAS má negativní prediktivní význam pro účinnost inhibitorů receptorů epidermálního růstového faktoru (EGFR). Zhruba u 50 % pacientů se objevuje mutace onkogenu RAS, u těchto pacientů se využívá cílená léčba založená na inhibici angiogeneze. Mutace v genu BRAF se vyskytuje u 8-12 % nemocných, je to negativní prognostický faktor, u pacientů se vyskytují častěji peritoneální metastázy a také metastázy ve vzdálených lymfatických uzlinách. Mikrosatelitová nestabilita se objevuje u 5 % mCRC a u 90 % nemocných

s Lynchovým syndromem. Tyto nádory jsou rezistentní na chemoterapii a cílenou léčbu, proto se využívá léčba check point inhibitory, na kterou dobře reagují. ⁽²⁴⁾

Kombinace chemoterapie a cílené léčby zvyšuje RR na 55-65 %, ale u zhruba 35-45 % pacientů není na tento typ léčby žádná reakce. Neindikovaná cílená anti-EGFR léčba může vést i ke zhoršení PFS nebo OS. ⁽²⁵⁾

10.3 Cílená léčba

U cílené léčby se na rozdíl od chemoterapie cílí pouze proti molekulám nádorových buněk, čímž se dosahuje vyšší efektivity léčby a snižuje se riziko výskytu vážných nežádoucích účinků. Využívá se buď samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií, čímž se zvyšuje účinnost léčby. ⁽¹⁶⁾

10.3.1 Cílená léčba zaměřená na blokádu angiogeneze

Angiogeneze je fyziologický proces, při kterém se novotvořené kapiláry formují z již existujících cév. S angiogenezí se dá setkat při hojení ran, při obnově endometria u menstruačního cyklu nebo při hojení ischemických stavů. Za normálního stavu je v tkáních mezi proangiogenními a antiangiogenními faktory udržovaná rovnováha, u nádorové angiogeneze je tato rovnováha narušena. Rozdíl mezi fyziologickou a nádorovou angiogenezí je v tom, že proces angiogeneze v oblasti nádoru neskončí vznikem nové cévy, ale pokračuje dále. Nádorové cévy se oproti normálním liší tím, že směřují náhodnými směry a jsou pokroucené. Spouštěčem angiogeneze může být hypoxie a nedostatek živin. ^(25,29)

Na regulaci angiogeneze se podílí VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor), který se váže na receptory (VEGFR). VEGF je homodimerní glykoprotein, který váže heparin, jenž působí prostřednictvím endoteliální specifických receptorových tyrosinkináz, VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3. Hlavní receptor VEGFR je VEGFR-2, který přenáší signál pro angiogenezi a mitogenezi endotelových buněk. VEGF se dělí na VEGF-A, -B, -C, -D a PlGF, což je placentární růstový faktor. ^(2,25)

Aktivitu VEGF blokuje monoklonální protilátka bevacizumab. Zabraňuje interakci mezi VEGF a receptory VEGFR1 a VEGFR2. Bevacizumab se nedoporučuje podávat v monoterapii. Dá se kombinovat s chemoterapií, ale je vyšší riziko toxicity. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypertenze, proteinurie, gastrointestinální perforace, krvácení a horší hojení ran nebo arteriální a venózní tromboembolické příhody. Hypertenze

se objevuje během léčby bevacizumabem u 22-25 % pacientů. Vzniká pravděpodobně kvůli produkci oxidu dusnatého při neutralizaci VEGF bezacizumabem. Dochází k vazokonstrikci cév a snížení exkrece sodíku. Dále se uplatňuje snížení denzity kapilární sítě. Mírná proteinurie se vyskytuje u 18-60 % pacientů, kteří se léčí bevacizumabem. Je to přímý důsledek inhibice VEGF s poškozením glomerulárního endotelu a narušení signalizace mezi podocyty a endotelem v glomerulech. Mírná forma nevyžaduje žádnou léčbu ani úpravu dávky, sama po ukončení léčby zmizí. Závažná forma se vyskytuje pouze u 1-2 % pacientů. Ke gastrointestinální perforaci dochází u zhruba 0,5-2 % pacientů, většinou se objeví během prvních tří měsíců léčby. Je to závažný stav, který vyžaduje ukončení léčby bevacizumabem. Lehké krvácení se vyskytuje až u 40 % pacientů, závažně u 1-5 % léčených. Mechanismus pro zvýšení rizika krvácení by mohla být endoteliální dysfunkce. Horší hojení ran se vyskytuje u zhruba 13 % pacientů. Hluboká žilní trombóza se u mCRC objevila u cca 9 % pacientů. Ischemické komplikace nejčastěji nastávají u starších pacientů, kteří trpí aterosklerózou. ⁽²⁾

Po poslední dávce bevacizumabu se doporučuje počkat minimálně 6 týdnů, než se provede chirurgický výkon. V kombinaci s bolusovým 5-FU-LV + irinotekanem a v kombinaci s 5-FU/LV nebo samotným kapecitabinem se zlepšil oproti samotné chemoterapii ORR, PFS nebo OS. Bevacizumab v kombinaci s fluoropyrimidinem a oxaliplatinou zlepšil PFS, ale ORR nebo OS se nezlepšili. Podává se do progrese onemocnění nebo nepřijatelných projevů toxicity. ^(2,22)

10.3.2 Cílená léčba zaměřená na blokádu EGFR signální dráhy

Exprese EGFR je popsána u 25-77 % pacientů s CRC a je spojena s progresí nádoru, horší prognózou a nižší senzitivitou k chemoterapii. Aktivace EGFR vede k aktivaci „downstream“ signálních drah, zahrnujících dráhy RAS-RAF-MEK-ERK a PI3K-AKT-mTOR. Výsledný fosforylovaný ERK přestupuje do jádra a aktivuje různé transkripční faktory, jako např. ELK1. Dochází k aktivaci procesů souvisejících se stimulací přežití, buněčné proliferace, angiogeneze a progrese buněčného cyklu. ⁽²⁾

Mutace genu EGFR je u kolorektálního karcinomu vzácná, někdy ale dochází k vykazování jeho amplifikace. Doprovodná zvýšená exprese proteinu lze detekovat imunohistochemicky pomocí protilátky proti příslušnému epitopu. Gen RAS zahrnuje KRAS, NRAS a HRAS. U CRC nehraje roli mutace genů HRAS, ale pouze KRAS a NRAS. Geny RAS kódují proteiny s GTPázovou aktivitou, které jsou lokalizovány na

vnitřní straně buněčné membrány. Aberantní aktivace genů RAS je u nádorových onemocnění velmi častá. U sporadických CRC je aktivační mutace genu KRAS detekována u zhruba 40-50 % pacientů, aktivační mutace genu NRAS se vykytuje u cca 3-5 % CRC. Do praxe se na základě výsledků klinických studií, které prokázaly prediktivní význam testování mutačního stavu genu KRAS pro anti-EGFR léčbu nejdříve prosadilo testování 2. exonu genu KRAS, poté rozšířené na 3. exon. V České republice je testování mutačního stavu NRAS od roku 2014 součástí standardního algoritmu. Přítomnost aktivační mutace v genu KRAS nebo NRAS je negativní prediktor pro léčbu monoklonálními anti-EGFR protilátkami. Některé studie tvrdí, že u pacientů, kteří mají mutaci genu KRAS, mají horší prognózu, jiné studie tuto teorii však nepotvrdily. ⁽²⁾

Epidermální růstový faktor (EGF) byl objeven v roce 1962 z extraktu slinných žláz a jeho receptor EGFR byl objeven v roce 1973 na lidských fibroblastech. Využívají se 2 monoklonální protilátky, cetuximab a panitumumab. V roce 1994 byly zahájeny studie s cetuximabem, je to chimérická monoklonální protilátka IgG1. Panitumumab se začal využívat v roce 1997 a je to plně humánní monoklonální protilátka IgG2, která je cílená na EGFR působící stejným mechanismem receptorové inhibice jako cetuximab. Studie BOND prokázala efektivitu cetuximabu s irinotekanem oproti samotnému cetuximabu, kdy se prodloužilo PFS a i OS. Díky této studii se začal cetuximab od roku 2004 využívat k léčbě mCRC. V roce 2007 byla publikována studie CO.17, kdy došlo ke srovnání efektivity cetuximabu s nejlepší podpůrnou péčí a prokázalo se prodloužení celkového přežití. V roce 2006 se zveřejnily výsledky studie, která srovnávala panitumumab s léčbou u pacientů předlécenými oxaliplatinou, irinotekanem a 5-FU. Léčba pomocí panitumumabu vedla ke snížení rizika progresu onemocnění, zvýšilo se PFS, ale v OS nenastal žádný rozdíl. ⁽¹⁷⁾

10.3.3 Cílená léčba zaměřená na blokádu BRAF

U mCRC je mutace V600E genu BRAF nejčastější varianta mutace tohoto genu. Lepší prognózu mají non-V600E mutace BRAF, které se nachází především u levostranných tumorů. Podání vemurafenibu u pacientů s CRC s mutací BRAF V600E má odpověď pouze 5 %. Monoterapie inhibitory BRAF tedy není dostatečně účinná. Dá se využít i dvojkombinace, anti-EGFR terapie a inhibitor BRAF. Účinnější je však trojkombinace, anti-EGFR protilátka, inhibitor BRAF a inhibitor MEK. ^(2,26)

Ve studii BEACOM se léčili pacienti tripletem (enkorafenib, binimetinib a cetuximab), dubletem (enkorafenib a cetuximab) nebo dle preferencí investigátora, kdy se

volila léčba buď cetuximab a irinotekan nebo cetuximab a FOLFIRI. Léčba tripletem oproti léčbě cetuximab + chemoterapie pomáhá prodloužit OS a PFS. Léčba tripletem i dubletem ukazují medián celkového přežití 9,3 měsíce. ⁽²⁶⁾

10.3.4 Cílená léčba zaměřená na blokádu HER2/neu

Inhibice HER2 se kromě léčby CRC využívá i u karcinomu prsu a žaludku. Zvýšená exprese HER2 u kolorektálního karcinomu je negativní prediktivní marker odpovědi na anti-EGFR terapii, ale zároveň je pozitivní prediktivní marker odpovědi na anti-HER2 terapii. Studie HERACLES prokázala, že 30 % pacientů s rezistentním CRC ke standardní léčbě mělo odpověď na kombinaci lapatinibu a trastuzumabu. Pozitivita HER2 byla definována imunohistochemicky nadměrnou expresí, nebo fluorescenční in situ hybridizací prokázanou amplifikací genu. ⁽²⁾

10.4 Imunoterapie

Imunoterapie necílí na nádor samotný, ale využívá vlastní imunitní systém, který je zablokován nádorem. Opětovná aktivace imunitního systému tzv. checkpoint inhibitory pomohla ke zlepšení výsledků léčby obtížně léčitelných nádorů, jako jsou maligní melanomy nebo nemalobuněčné plicní karcinomy. Checkpoint inhibitory se vážou na receptory PD-1 na T-buňkách nebo na ligand PD-L1 na nádorových buňkách. ^(27,28)

Na základě cyklu protinádorové imunitní odpovědi byly popsány tři základní imunitní fenotypy podle míry výskytu T-lymfocytů a aktivity v mikroprostředí nádoru. 1. je bez zánětlivé infiltrace, 2. s infiltrací nádorové periferie a 3. se zánětlivou infiltrací. Ve srovnání s cílenou léčbou je u imunoterapie nižší míra léčebných odpovědí, ale na druhou stranu jsou v řadě případů dlouhotrvající, zatímco u cílené léčby a chemoterapie je nástup léčebné odpovědi rychlý, ale není tam dlouhé trvání. ⁽²⁾

Využívají se pembrolizumab, nivolumab a ipilimumab. Pembrolizumab je inhibitor PD-1, důvod, proč se začal testovat u kolorektálního karcinomu, je, že CRC mohou reagovat na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce. Dále se může použít nivolumab, byl schválen v roce 2017 pro MSI-H či dMMR pacienty, kteří byli léčeni chemoterapeuticky fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem a došlo u nich k progresi. Ipilimumab je monoklonální protilátka IgG1, která se váže na CTLA-4. ^(27,28)

PRAKTICKÁ ČÁST

11 CÍLE PRÁCE

Cíl 1: Zjistit, jaké příznaky pacienti pocíťovali před diagnostikou.

Cíl 2: Uvést, které preparáty se nejčastěji používají k léčbě CRC.

Cíl 3: Zjistit, jaké nejčastější metastázy se objevují u kolorektálního karcinomu.

Cíl 4: Zjistit, jaké problémy pacienti pocíťovali během léčby.

12 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

VO 1: Jaké příznaky pacienti pocíťovali před diagnostikou?

VO 2: Jaké preparáty se nejčastěji používají k léčbě CRC?

VO 3: Které metastázy se objevují nejčastěji u kolorektálního karcinomu?

VO 4: Jaké problémy pocíťovali pacienti během léčby?

13 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Sledovaný soubor zahrnuje 6 pacientů a 1 pacientku ve věku od 48 do 76 let s kolorektálním karcinomem. Všichni pacienti se léčí s metastatickým onemocněním na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň.

14 METODIKA PRÁCE

Ke zhotovení praktické části bakalářské práce byl zvolen kvalitativní výzkum. Výzkum byl proveden formou kazuistik. Nejdříve je popsána anamnéza jednotlivých pacientů, následně, jak u nich probíhala diagnostika kolorektálního karcinomu a jak probíhala léčba.

15 KAZUISTIKY

15.1 Kazuistika 1

Muž, 64 let

Pacient bez chronických onemocnění, v dětství časté angíny. Bez alergií, 4 sourozenci zdraví, 4 děti zdravé. Již v důchodu, ženatý a žije s rodinou.

Pacient trpěl $\frac{3}{4}$ roku dolním dyspeptickým syndromem, v posledních dvou měsících se potíže zhoršovaly, trpěl nadýmáním a opakovanými ranními průjmy. V lednu 2015 podstoupil kolonoskopii, kde byla objevena tumorózní stenóza sigmatu. Následně byl proveden RTG plic, který neprokázal žádnou patologii. Pacient podstoupil CT břicha, kde byl prokázán tumor sigmatu dlouhý 55 mm s lymfangiopatií a lymfadenopatií a na játrech objevena objemná metastáza asi 66 mm velká. Ke konci ledna 2015 pacient podstoupil chirurgickou operaci, provedla se resekce sigmatu. Tumor byl velikosti dětské pěsti, nacházel se na dolním sigmatu a obturoval lumen. Biopsie prokázala, že tumor je dobře diferencovaný adenokarcinom, který prorůstá do perikolické tukové tkáně. Z nalezených 9 lymfatických uzlin ve velikosti 0,1 až 0,5 cm byla jedna infiltrována metastázou adenokarcinomu. Stádium onemocnění bylo určeno jako pT3N1M1. Mutace KRAS a NRAS nebyla prokázána.

V únoru 2015 byla zahájena 1. linie chemoterapie. Bylo podáno 8 cyklů chemoterapie režimu FOLFOX 4 v dávkách: Oxaliplatin 160 mg i.v. 1. den, Ca leucovorin 380 mg i.v. 1. a 2. den, fluorouracil 770 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 1100 mg i.v. 1. a 2. den. Od 5. cyklu byl přidán Avastin 400 mg.

V průběhu léčby bylo zhotoveno CT břicha a retroperitonea. Nebyla prokázána lokální recidiva, ale přetrvávala mezenterální lipodystrofie i retroperitoneální lymfadenopatie. Metastáza v pravém jaterním laloku byla v nepatrné progresi. Následně se pokračovalo v léčbě.

V srpnu dle CT vyšetření objevila metastáza v játrech a lymfadenopatie v mesenteriu a retroperitoneu byla v regresi max. 25 %. Objevila se nová drobná metastáze v játrech.

Od srpna 2015 probíhala 2. linie léčby. Byly podány 4 cykly CHT režim FOLFIRI – Campto 360 mg 1. den, Leucovorin 800 mg 1. den, Fluorouracil 800 mg 1. den,

Fluorouracil 2350 mg 1. a 2. den. Od druhé série chemoterapie byl přidán Zaltrap 330 mg. Chemoterapie Zaltrapem byla ukončena po 3. cyklu kvůli opakovaným hypertenzím. S hypertenzí se pacient v říjnu 2015 začal léčit. V prosinci byla pacientovi provedena kolonoskopie a bylo odebráno 6 vzorků na biopsii, ve kterých byl přítomný tubulovilózní adenom s dysplazií nízkého stupně. V prosinci také bylo provedeno CT břicha a pánve. Jedna metastáza v játrech se zmenšila oproti předešlému CT, druhá se naopak zvětšila. CT na konci prosinci ukázalo zvětšení menší metastázy v játrech. Druhá metastáza v játrech zůstala stejná. Zvětšila se slezina o 6 mm.

V únoru a březnu 2016 byly podány 3 cykly CHT Irinotecanem 380 mg. Podle CT vyšetření břicha v březnu 2016 došlo ke zvětšení dvou metastáz v pravém jaterním oblouku o 50 % a začaly splývat v jedno ložisko o rozměrech 86x51x70 mm. Po tomto nálezů se změnila chemoterapeutická léčba na 6 cyklů Capecitabine 500 mg, která se podávala od dubna do srpna 2016. CT břicha opakováno v srpnu 2016, kdy se jaterní metastázy opět zvětšily až na rozměry 10x7,5x10 cm a byla objevena lokální recidiva v oblasti resekce rektosigmatu.

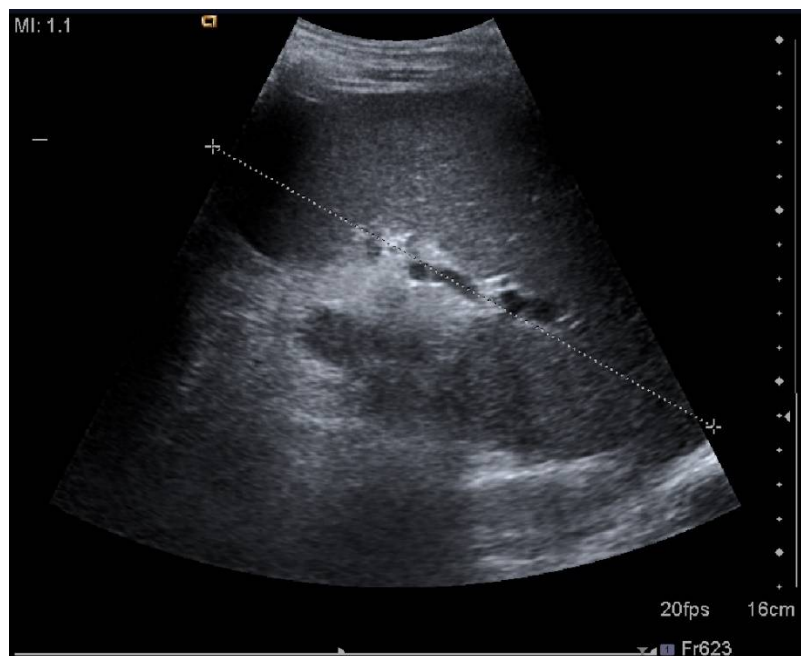
Kvůli progresi onemocnění byla léčba změněna. Od září 2016 do února 2017 byla podávána chemoterapie Stivarga. Pacient začal užívat 4 tablety denně, ale kvůli špatné toleranci byla dávka snížena na 3 tablety.

V únoru 2017 byla na vyšetření CT potvrzena progresse velikosti i počtu metastáz. Přetrvávalo postižení lymfatických uzlin retroperitonea, uzliny v subhepatální oblasti velikosti až 20 mm. Uzliny byly zmnoženy i v pánvi a mesenteriu. Metastáza v pravém jaterním oblouku se zvětšila až na 118 mm. V levém jaterním laloku v S3 byla metastáza velká až 29 mm a dorsálně v S3 objevena drobná metastáza 10 mm. Bylo přítomno cirkulární zesílení stěny rekta.

Od února do srpna 2017 proběhla kvůli progresi onemocnění změna léčby. Bylo podáno 12 cyklů chemoterapie DG, Degan 1 amp. i.v. + Hydrokortizon 100 mg i.v., Ca leucovorin 380 mg i.v., Fluorouracil 770 mg i.v. bolus a Fluorouracil 4600 mg i.v. V červnu proběhlo kolonoskopické vyšetření, které prokázalo, že nedošlo k metachronní recidivě. V srpnu pacient podstoupil CT plic. V plicích a játrech nové mnohočetné metastázy. Po resekci sigmatu přetrvává nepravidelně cirkulárně zesílená stěna rekta. Nově se objevil ascites v pánvi a okolí jater. Na sonu ze srpna 2017 bylo patrné zvětšení jater s mnohočetnými metastázemi. Zvětšená slezina bez ložisek měřila 165 mm. Indikována

punkce ascitu, která byla provedena v září 2017, bylo vypuštěno 3500 ml ascitu. Následná léčba pouze symptomatická. Pacient zemřel v září 2017.

Obrázek 5 USG – zvětšená slezina



Zdroj: FN Plzeň

Obrázek 6 Mnohočetné metastáze CT



Zdroj: FN Plzeň

15.2 Kazuistika 2

Muž, 48 let

Matka pacienta zdravá, otec zemřel v 71 letech na selhání ledvin. Sestra je po gynekologické operaci, k operaci nebyl onkologický důvod. Děti zdravé. Již 4 roky léčen na arteriální hypertenzi. Z léků užívá Nebilet a Monace Combi. Pacient je obézní, nekuřák, alkohol užívá příležitostně. Pracuje jako obráběč kovů, žije s manželkou. Bez alergií.

V červenci 2014 měl pacient 2 dny pocit tlaku v nadbřišku, bez zvracení, stolici neměl 2 dny a byl bez odchodu větrů. Popírá dietní chybu před začátkem obtíží. Bylo provedeno RTG břicha, kde byly objeveny drobné hladinky, závěr je subileus tenkého střeva. V srpnu opakován RTG břicha, kde byl již ileus v tenkém střevě i tračníku, byla předpokládána překážka na levém tračníku. Poté byla provedena kolonoskopie, na které byl objeven stenožující tumor sigmatu a pacient byl indikován k chirurgické operaci. V srpnu 2014 byla provedena operace na Chirurgické klinice FN Plzeň, při které se našel pokročilý ileus tračníku, caecum bylo distendované na 10 cm. Obstrukce byla způsobena skirhotickým tumorem sigmatu, který byl fixován do pánevního vchodu. Skoro celé tenké střevo bylo také distendované. Musela se provést subtotalní kolektomie a byla zavedena terminální ileostomie. Resekát tenkého střeva měřil 10 cm a tlustého střeva 110 cm. Biopsie prokázala, že se jednalo o dobře diferencovaný adenokarcinom, s lymfangioinvazí a prorůstající do perikolické tukové tkáně. Ve 13 lymfatických uzlinách z 20 byly nalezeny metastázy a další 2 metastatická ložiska v tukové tkáni bez souvislosti na lymfatickou tkáň. Stadium onemocnění bylo určeno jako pT3pN2bpM1a.

Od září do prosince 2014 proběhla 1. linie paliativní chemoterapie. Pacient podstoupil 6 cyklů chemoterapie v režimu FOLFOX 4, kdy bylo podáno: Oxaliplatin 170 mg i.v. 1. den, Ca Leukovorin 400 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 800 mg i.v. 1. a 2. den a Fluorouracil 1200 mg i.v. 1. a 2. den.

Po první linii chemoterapie v lednu 2015 proběhlo CT břicha. Byla objevena 3 neostře ohraničená ložiska v játrech. První v S8, velikosti 16x11 mm, druhé v S4 subkapsulárně, velikost 19x14 mm a třetí v S4 ventrálně při žlučníku velikost 15x12 mm. V levé ledvině byl nalezen duplicitní tumor o velikosti 36x35 mm s metastázou v ledvinném hilu.

V červnu 2015 začala 2. linie paliativní chemoterapie. Bylo podáno 12 cyklů chemoterapie FOLFIRI v dávkách Campto 360 mg i.v. 1. den, Leucovorin 400 mg i.v. 1. a 2. den, 5-FU 800 mg i.v. bolus + 1200 mg. i.v. 1. a 2. den. Po 3 cyklech chemoterapie pacient v září 2015 podstoupil plánovanou operaci jater, explorativní laparotomii. Během operace bylo nalezeno 5 ložisek, které byly nevhodně umístěné v hilu jater, což znemožnilo radikální operaci. Následně se pokračovalo s chemoterapií, kdy se od 4. série přidal navíc Erbitux 1000 mg i.v.

Pacient podstoupil další CT břicha a retroperitonea v červenci 2016, kdy byla potvrzena progresse onemocnění, metastáze v játrech se zvětšily a objevily se nové. Nově byla také objevena metastáze v pravé plicí.

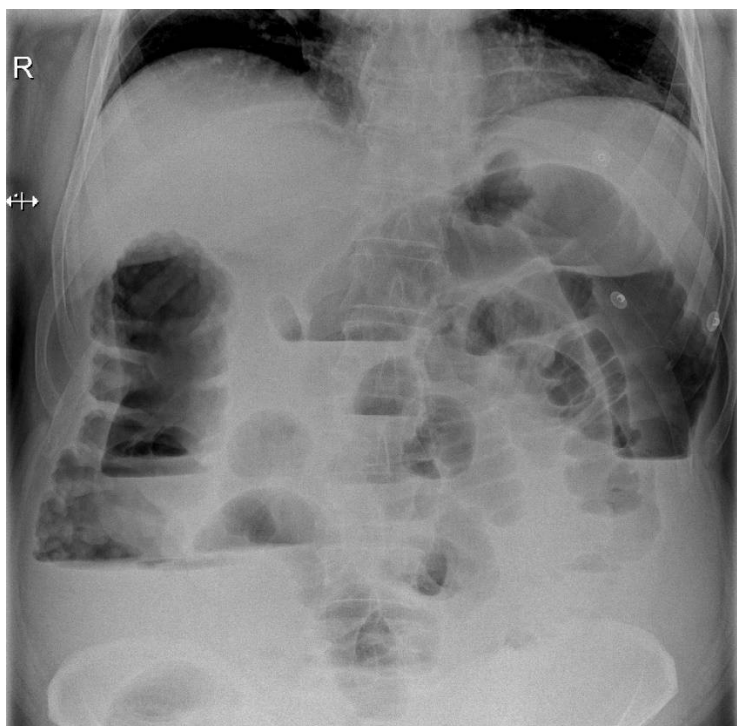
Od srpna do listopadu 2016 probíhala 3. linie chemoterapie, bylo podáno 7 cyklů CHT režimu FOLFIRI + Zaltrap. Campto 360 mg i.v., Leucovorin 400 mg i.v., 5-FU 800 mg i.v. bolus + 4800 mg i.v. Následně bylo v lednu provedeno CT břicha, kdy byla objevena expanze v pahýlu rekta pod svorkami a v játrech nové, drobné ložisko.

V únoru 2017 CT břicha potvrzena progresse recidivy v pahýlu sigmatu, byla objevena nová metastáze v játrech v S4 a progresse velikosti vícečetných metastáz. V únoru pacient podstoupil radioterapii recidivy v pahýlu rekta, kdy bylo provedeno 6 frakcí, každá frakce měla dávku 5 Gy a celková dávka byla 30 Gy. V dubnu a květnu 2017 následovala paliativní chemoterapie 4. linie, kdy byly podány 2 léčebné cykly CHT regorafenib (Stivarga) 160 mg. Vždy se brala tři týdny a následovala týden pauza. Na konci května pacient navštívil lékaře, popisoval, že poslední týden trpí silnými průjmy a zvracením po jídle a pití. Následně se pacientův stav subjektivně zlepšil. V červnu 2017 byla podána 3. dávka Stivargy 160 mg.

V červenci 2017 CT hrudníku a břicha odhalila zmenšení recidivy v pahýlu rekta, ale došlo k progresi metastatického postižení jater. Zvětšily se uzliny retroperitonea a kořene mezenteria. V pravém plicním apexu byla objevena drobná nespecifická ložiska.

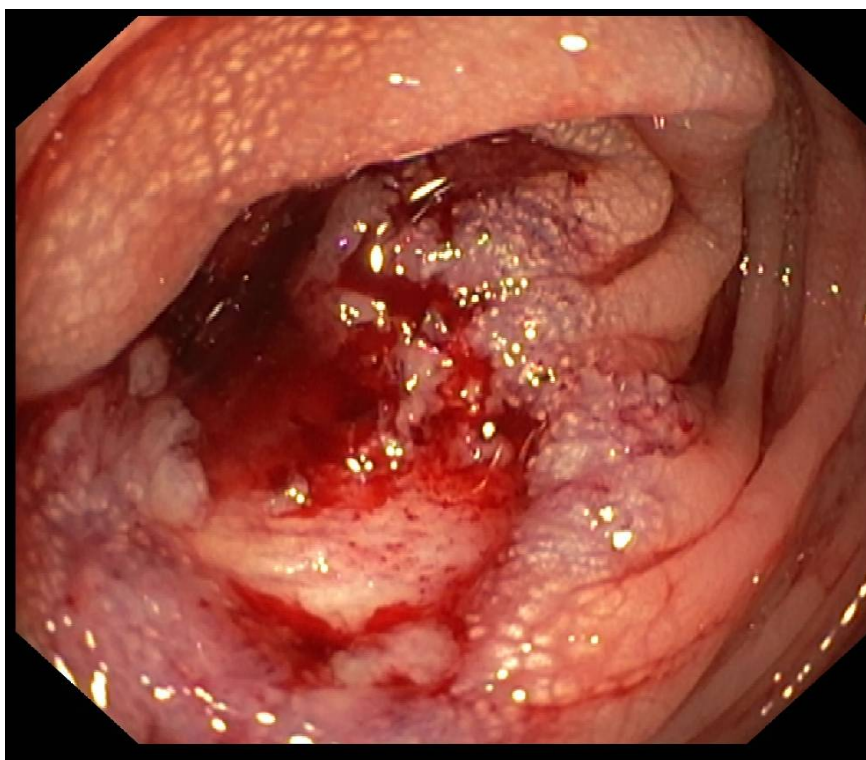
Od srpna 2017 byla podávána chemoterapie Xeloda 500 mg tbl. V lednu 2018 si pacient stěžoval na potíže s vyprazdňováním, bolení břicha a na celkovou únavu a slabost. Pacient již dále nebyl schopen aktivní onkologické léčby, proto se přistoupilo k symptomatické léčbě. V únoru na CT břicha a plic objeven ileus tenkého střeva a progresse metastáz plic, jater uzlin a levé nadledviny. Pacient v březnu 2018 umírá.

Obrázek 7 RTG břicha



Zdroj: FN plzeň

Obrázek 8 Nález na kolonoskopii



Zdroj: FN Plzeň

15.3 Kazuistika 3

Žena, 60 let

Matka pacientky 84 let, léčí se s arteriální hypertenzí a diabetem mellitus. Otec zemřel v 69 letech na karcinom tlustého střeva, trpěl arteriální hypertenzí a několikrát prodělal CMP. Bratr a 2 synové pacientky zdraví. Pacientka užívá perorální antidiabetika na diabetes mellitus 2. typu. Je na substituční léčbě hypothyreózy. Asi od roku 2008 se léčí s arteriální hypertenzí a tachykardií. V roce 1999 podstoupila hysterektomii a bilaterální adnexktomii kvůli uterus myomatosus. Menses měla od 13 do 47 let. Byla dvakrát gravidní. Pracovala jako zubařka, nyní je v důchodu. Žije s přítelem.

Pacientka v roce 2012 pociťovala vyšší únavu, měla vyšší glykémii, několikrát se jí změnila léčba na DM. Následně začala mít bolesti v podbříšku, proto praktickým lékařem poslána na sono břicha. Na sonu břicha v červenci 2013 byla objevena hyperechogenní expanze s hypoechogenním lemem laločnatého charakteru v játrech o velikosti 13x16 mm. Mediálně v játrech objevena ložiska až 4,5 cm velká. Na CT byly potvrzené metastáze jater velké až 75 mm, které splývaly dohromady, příčina byla určena jako pravděpodobně tumor sigmoidu s lymfangiopatií a lymfadenopatií. Dále potvrzen v pravé ledvině angiomyolipom a cysta v levé ledvině. V srpnu byla provedena chirurgická operace na chirurgické klinice FN Plzeň. Na rektosigmatu byl hmatný skirhotický tumor a na játrech nalezeny metastáze. Byla objevena masivní maligní lymfadenopatie s infiltrací závěsu tračnicku. Kvůli tomuto nálezu nešla provést resekce a musela být provedena levostranná hemikolektomie. Provedla se biopsie resekátu tlustého střeva, který měl délku 37 cm. Jednalo se o středně diferencovaný rozsáhle nekrotický adenokarcinom, který prorůstal celou stěnou přes muscularis propria do perikolické tukové tkáně. V perikolickém tuku bylo objeveno 11 drobných lymfatických uzlin, z toho v 8 uzlinách prokázána metastáza adenokarcinomu. Stádium onemocnění bylo určeno jako pT3pN2bM1.

Od září 2013 do dubna 2014 bylo indikováno 12 cyklů paliativní CHT režimu FOLFOX 4 v dávkách: Oxaliplatin 150 mg i.v. 1. den, Ca leukovorin 360 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 730 mg bolus + 1100 mg i.v. 1. a 2. den. Od 3. série se přidal Erbitux. Během léčby bylo v lednu 2014 provedeno CT břicha a pánve, oproti poslednímu CT byly nové metastázy v játrech ve značné regresi. V dubnu 2014 bylo indikováno CT břicha, plic a mediastina. Metastázy na játrech od CT z ledna bez změny v počtu a velikosti. Po levostranné hemikolektomii nebyla zaznamenána lokální recidiva.

V květnu 2014 byla provedena explorativní laparotomie a sonografie, byl objeven inoperabilní nález. Po chemoembolizaci metastáz v játrech byly patrné v obou lalocích jater vícečetné chemoembolizačně ošetřené metastázy, v pravém laloku se nachází jedna neošetřená.

V červenci 2014 bylo indikováno CT břicha, retroperitonea a pánve. Nebyla prokázána lokální recidiva po levostranné hemikolektomii. Vícečetné metastázy byly převážně stacionární, ale bylo podezření na progresi u dvou jaterních metastáz, proto bylo doporučeno PET/CT vyšetření. PET/CT vyšetření bylo provedeno v září 2014 a byla potvrzena progresse růstu metastatické infiltrace z periferie stávajících jaterních ložisek. Z jednoho ložiska vrůstala nádorová tkáň až do dolní duté žíly. Dále byly objeveny dvě nové metastázy v levém jaterním laloku o velikosti 14 mm. Na apexu levé plíce bylo patrné nové ložisko. Došlo k peritoneální diseminaci na úrovni velké pánve vlevo a metastatickému infiltrátu podél vaza recti supp.

Od října 2014 do května 2015 proběhlo 12 cyklů paliativní chemoterapie v režimu FOLFORI + Avastin v dávkách Avastin 400 mg 1. den, Campto 300 mg 1. den, Leucovorin 320 mg 1. a 2. den, Fluorouracil 650 mg 1. a 2. den a Fluororacil 950 mg 1. a 2. den. V červnu pacientka podstoupila CT plic a břicha. Oproti poslednímu CT došlo ke snížení denzity u tří ložisek v levém jaterním laloku a mírně se zvětšily 2 uzliny v pánvi. V září 2015 se opět opakovalo CT plic, břicha a pánve. V plicích se objevily nové metastázy, v pravém dolním laloku o velikosti 9 mm a v pravém horním a levém dolním laloku 6 mm. Od posledního CT břicha se uskutečnila výrazná progresse metastáz jater, objevila se nová ložiska v obou jaterních lalocích. Uzliny v pánvi o velikosti 15x14 mm a 15x11 mm byly v mírné progresi.

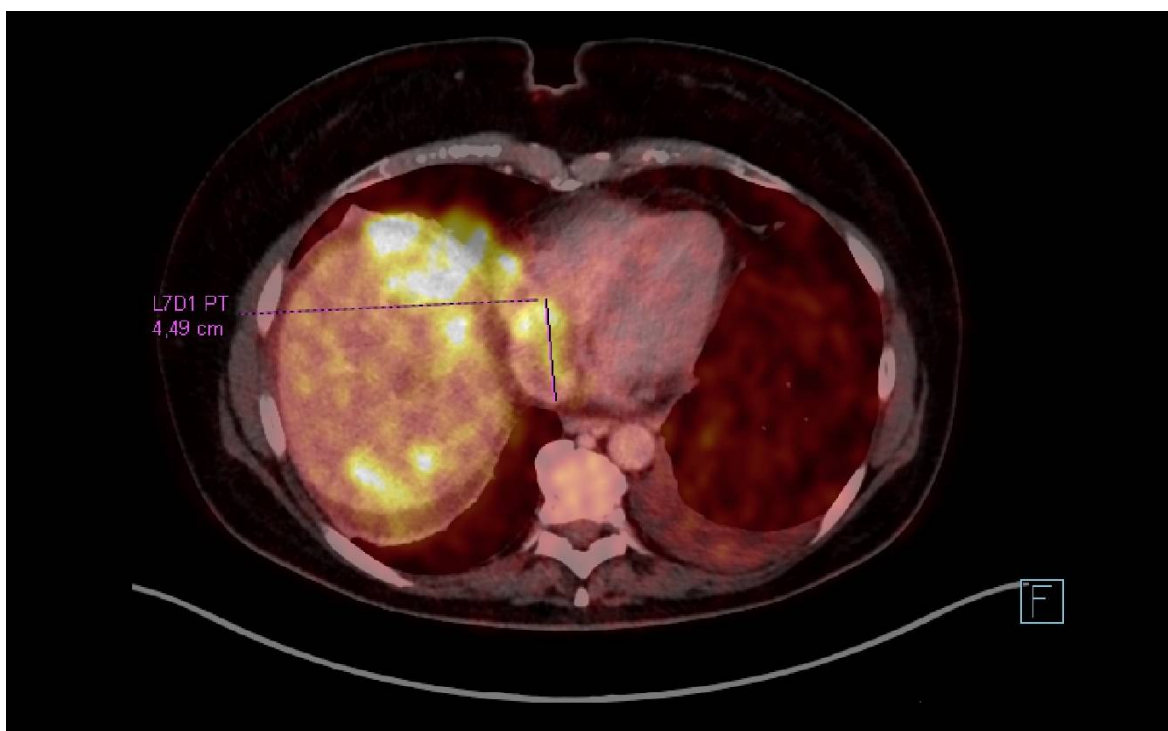
V říjnu 2015 se začalo podávat 7 cyklů paliativní chemoterapie FU/FA DeGramont Leucovorin inj. Sol 380 mg 1. a 2. den, 5-FLUOROURACIL inj. Sol 760 mg 1. a 2. den, 5-FLUOROURACIL inj. Sol 1100 mg 1. a 2. den.

V lednu 2016 došlo oproti poslednímu CT ze září 2015 k progresi metastatického onemocnění plic, jater a uzlin v mezenteriu a retroperitoneu. Od ledna do května 2016 byla podávána chemoterapie regorafenib 4 tablety denně. Pacientka po této léčbě začala trpět vodnatými průjmy a nadýmáním, po zlepšení začala naopak pociťovat zácpu. Při 4. sérii léčby Stivargou se snížila dávka na 3 tablety.

Na CT v květnu 2016 byla zřejmá difuzní metastatická infiltrace jater. Z metastázy v levém jaterním laloku vyrůstala nádorová tkáň, která vrůstala do levé jaterní žíly, dolní duté žíly a pravé síně. Metastázy v plicích byly v progresi počtu i velikosti. Nově byl objeven výpotek v pleurální dutině o šířce 26 mm.

Pacientka se následně cítila slabá, kvůli meleně byla hospitalizovaná na chirurgickém oddělení v Žatci. Léčbu Stivargou vysadila. S pacientkou byla ukončena onkologická léčba kvůli progresi onemocnění, dále byla léčena jen podpůrně. V červenci 2016 pacientka zemřela.

Obrázek 9 PET/CT vyšetření



Zdroj: FN Plzeň

15.4 Kazuistika 4

Muž 62 let

Pacientovi rodiče zemřeli na maligní onemocnění. Matka pacienta zemřela v 70 letech, pravděpodobně na karcinom jater. Otec zemřel na karcinom prostaty v 70 letech. Pacient má 2 zdravé bratry, kterým je 65 a 56 let. Má také 2 zdravé dcery a zdravého syna. Roku 1999 utrpěl frakturu dvou žeber vpravo. Trpí hypertenzí a glaukomem. Z léků užívá Tanatril, Vasocardin, Milurit a Timoptol. Žádné alergie neudává. Již v důchodu a žije s manželkou.

Pacient pociťoval od února 2014 v oblasti žaludku bolest. Trpěl na nadýmání a řídké stolice. V květnu 2014 se objevila silná enteroragie, následně pacient navštívil lékaře. Byl mu proveden RTG plic, sono a CT břicha a také kolonoskopie. Na RTG snímku plic nebyla objevena ložiska, srdce a mediastinum bylo nerozšířené a bez tekutiny v pleurální dutině. Bylo zaznamenáno vysoké postavení bráničních oblouků. Na sonu břicha bylo objeveno hypoechogenní ložisko o velikosti 65x44x52 mm v S8/4. Na CT břicha se našla hypodenzní expanze v S4/2 jater o velikosti 55x40 mm. V S4 byl patrný drobný hypodenzní útvar. Na rektosigmatu bylo zaznamenáno zesílení stěny ve vzdálenosti cca 12 mm od anu, kdy délka postiženého úseku byla cca 55 mm. Byla přítomna infiltrace do periviscelární tukové tkáně do vzdálenosti maximálně 5 mm. Byla objevena suspektní zvětšená uzlina o velikosti 12x10 mm, uložená těsně při stěně střeva vlevo. Kolonoskopie potvrdila exulcerovaný tumor, který začíná 10 cm od anu, dlouhý 7 cm, široký přes $\frac{3}{4}$ obvodu. Byl odebrán vzorek pro biopsii, potvrzen invazivní středně diferencovaný adenokarcinom s výraznou hlenotvorbou.

Na chirurgické klinice ve FN v Plzni byla v květnu 2014 provedena operace, kdy se udělala nízká přední resekce rekta. Bylo objeveno velké množství vnitřního tuku a srůsty omenta do pánve, pánev byla překryta srůsty sigmatu. V pánvi byl hmatný velký tumor, při odstraňování byly tkáně krvácivé. Na resekátu dlouhého 160 mm, byl miskovitý tumor o velikosti 40x30. Biopsie opět potvrdila středně diferencovaný adenokarcinom prorůstající do perikolické tukové tkáně, na povrchu s ulcerací a mucinózní diferenciací s prorůstáním do cirkumferenciálního okraje resekátu. Bylo nalezeno 11 lymfatických uzlin o velikosti 1-3 mm bez známek malignity, ale byla zastížena dvě metastatická depozita. Stadium onemocnění bylo určeno jako pT4apN1cM1a.

Pacient podstoupil v srpnu 2014 PET/CT vyšetření, které odhalilo metabolicky aktivní ložisko metastázy o velikosti 23x18x20 mm v S3 levé plíce. Na pomezí S4/5 bylo nalezeno na pravé plíci kulovité ložisko velikosti 10x11x7 mm. Na játrech byla patrná vícečetná ložiska metastáz, v segmentech S4, S8, S5 a S2 se nacházelo ložisko metastázy 11x9,5x8 cm velké. Další metastázy se našly na pomezí segmentu S4/8, S7/6 a další 3 ložiska v blízkosti. Při vasa recti supp. objevena metabolicky aktivní uzlinová metastáza.

V období od září 2014 do června 2015 probíhalo 16 cyklů paliativní chemoterapie FOLFOX 4 – Oxaliplatin 170 mg i.v. 1. den, Leucovorin 400 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 800 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 1200 mg i.v. 1. a 2. den. Od 4. série CHT se přidal Avastin 480 mg i.v. 1. den. V průběhu léčby se v prosinci 2014 provedlo CT plic a břicha. Ve srovnání s PET/CT ze srpna stejného roku se prokázala progresie jaterních metastáz, nejvíce se zvětšila metastáza v S8, a to o cca 10 mm. Prokázána byla také progresie presakrální metastázy. I když se ložiska zvětšila, jaterní tým se vyjádřil, že z CT nálezu je stav stabilní, proto se doporučilo pokračovat v léčbě.

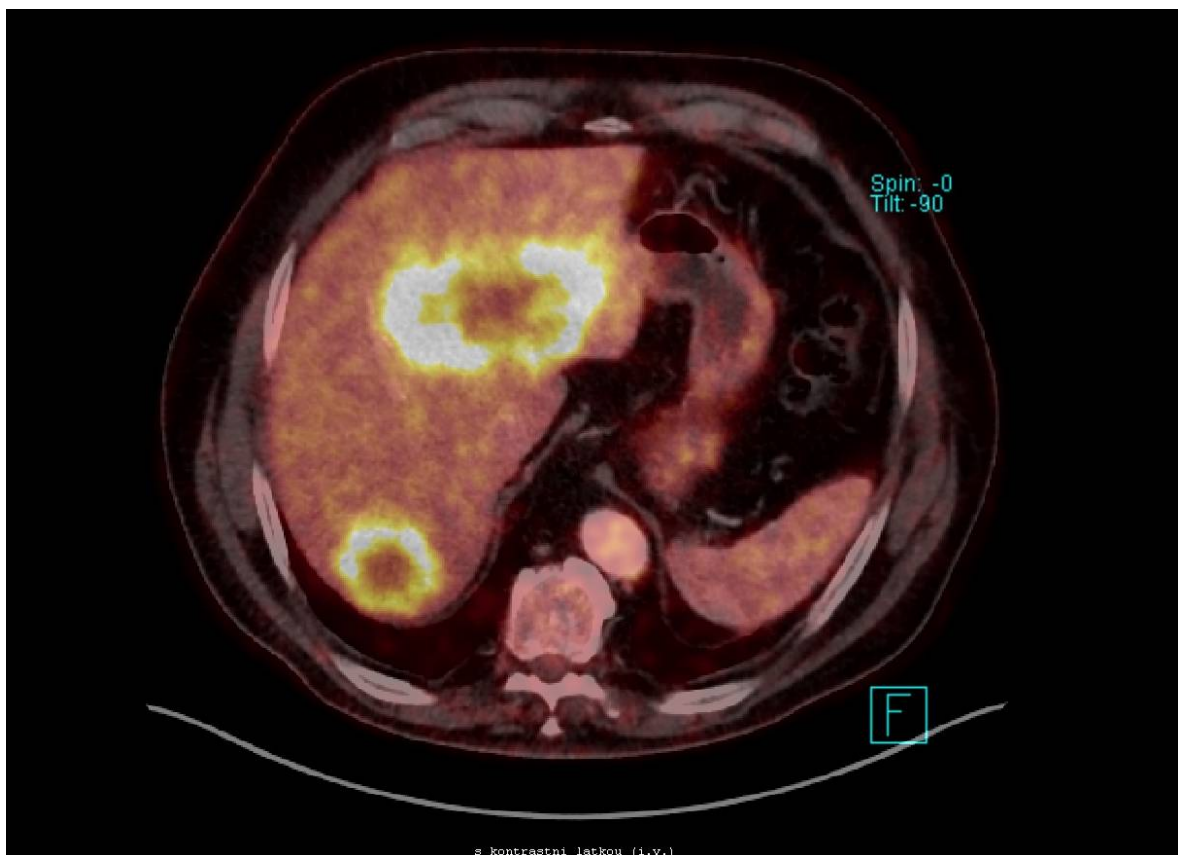
Po 12. sérii paliativní chemoterapie pacient podstoupil v březnu 2015 CT hrudníku a břicha. Byl nalezen stacionární nález dvou plicních a jaterních metastáz, zřejmě po léčbě byly nápadně hypodenzní. V okolí resekcční linie vlevo dorzálně nalezena jedna uzlina v mírné progresi. Pokračovalo se dále v léčbě. Při 16. sérii chemoterapie si pacient stěžoval na zácpu i přes laxativa. Kvůli progresi bolesti bylo indikováno PET/MR pánve, které bylo provedeno v červnu 2015. Byla patrná progresie lokální recidivy v presakrální oblasti, zvětšil se počet uzlinových metastáz. V játrech byla metabolicky aktivní pouze největší metastáza. V levé plíci přetrvávala metabolická aktivita metastázy, která se však zmenšila o 1/3.

Od června 2015 do března 2016 byla indikováno 12 cyklů CHT FOLFIRI – CAMPTO 360 mg i.v. 1. den, Leucovorin 800 mg i.v. 1. den, Fluorouracil 800 mg i.v. 1. den, Fluorouracil 2400 mg i.v. na 23 hodin 1. a 2. den. Na začátku července si pacient stěžoval na obtíže při defekaci, na častou zácpu a na bolest do kostrče. Následně byl pod endoskopickou kontrolou zaveden stent kvůli stenozujícímu karcinomu rekta. O pár dní později musela být zavedena tamponáda longetou kvůli krvácení z konečníku. V srpnu se pokračovalo s léčbou, kdy se ke stávající CHT léčba přidal Zaltrap 340 mg i.v. 1. den. Po 5. sérii CHT se v říjnu 2015 provedlo CT vyšetření. Největší ložisko v játrech se mírně zvětšilo, některá ložiska v játrech se zvětšila, jiná zase zmenšila. Dále byla patrná recidiva

v oblasti anastomózy rekta. Pacient si však dále stěžoval na obtížnější a bolestivější vyprazdňování. V prosinci 2015 byla provedena operace, při které byla založena axiální transversostomie. V lednu pacient uvedl, že se cítí lépe, bolesti konečníku se mírně zlepšily. Dále se pokračovalo v indikované CHT.

CT plic a břicha v březnu 2016 odhalilo progresi onemocnění, byla potvrzena recidiva rekta pánve, přibyla metastatická ložiska v plicích a došlo ke zvětšení metastáz v játrech. V dubnu provedena neurolyza pod CT kontrolou. Poté byla v dubnu nasazena léčba Stivargou 40 mg 2 tablety. V červnu pacient udával bolest rekta, cítil se unavený a slabý. Následně bylo provedeno sono břicha, kdy bylo zjištěno zvětšení jater a generalizace základního onemocnění do jater, prorůstání tumorózních hmot do žlučníku a podezření na cystitis. V červnu zopakována neurolyza na CT. Později v červnu zahájena diuretická léčba, následně pacient propuštěn do domácího léčení. V červenci 2016 pacient zemřel.

Obrázek 10 Patologie na PET/CT vyšetření



Zdroj: FN Plzeň

15.5 Kazuistika 5

Muž, 76 let

Pacientova matka zemřela v 86 letech, otec v 78 letech. Syn 46 let zdravý. Pacient trpí arteriální hypertenzí, hypercholesterolemií, diabetem mellitus a hyperurikémií. Užívá léky Inhibace, Indap, Purinol, Fenofix, Prostenal a Insulin. V roce 1959 prodělal střelné poranění pravé dolní končetiny, kdy byla následně provedena amputace v koleni. V minulosti 11 let kouřil, alkohol pije příležitostně. Dříve svářeč, teď již ve starobním důchodu. Žije s manželkou.

V listopadu 2015 navštívil pacient Rokycanskou nemocnici kvůli bolestem břicha. Zvracel a uvedl, že již týden má stolici v malém množství. Byl proveden RTG, na kterém byly viděny vícečetné hladinky a na USG břicha byla objevena hyperechogenní ložiska, která byla považována spíše za metastáze než primární tumor jater. Objevena také distenze tenkého střeva a cékoascendentu. Ke konci listopadu 2015 proběhlo CT vyšetření břicha a pánve. V pravém laloku byla odhalena vícečetná okrouhlá ložiska, velikosti 30-40 mm a generalizovaný tumor ascendentního tračníku. Následně provedena kolonoskopie, kdy byla nalezena těsná cirkulární stenóza v polovině colon ascendens.

V prosinci 2015 pacient podstoupil na chirurgickém oddělení v nemocnici Rokycany hemikolektomii vpravo. Resekát ilea byl dlouhý 9 cm a resekát tlustého střeva 22 cm. 11 cm distálně od ileocékální chlopně byl nalezen semicirkulární střevní lumen stenozující tumor, jehož největší průměr byl 35 mm. Tumor infiltroval hluboké vrstvy svaloviny a perikolickou tukovou tkáň do hloubky 10-11 mm. Tumor měl histologickou strukturu tubulárního adenokarcinomu. Byl KRAS mutovaný. Bylo vypreparováno 13 lymfatických uzlin, 2 uzliny byly v různém rozsahu infiltrovány metastatickým adenokarcinomem. Stádium onemocnění bylo určeno jako pT3pN1bM1.

V lednu 2016 se zahájila 1. linie léčby. Bylo podáno 8 cyklů chemoterapie režimu FOLFIRI v dávkách: Campto 320 mg i.v. 1. den, Leucovorin 350 mg i.v. 1. a 2. den, 5-fluorouracil 700 mg i.v. bolus + 1050 mg i.v. 1. a 2. den. Od 4. cyklu CHT se přidal Avastin 325 mg i.v. 1. den. V dubnu se po 8. cyklu léčby pacient necítil dobře, byl dušný, trpěl silným průjmem bez příměsi krve a byl bez chuti k jídlu. V květnu 2016 bylo indikováno CT hrudníku a břicha, kdy došlo k regresi metastáz jater o cca 35 % od posledního CT. Byly odhaleny známky kolitidy v oblasti sigmatu a rekta. Následně se pokračovalo v léčbě CHT. V srpnu 2016 pacient podstoupil opět CT hrudníku a břicha.

Některé metastázy v játrech se zmenšily, jiné zůstaly stejné. Noduly v pravé plicí neměnné. Onemocnění bylo ve stabilizovaném stavu.

Od září 2016 do února 2017 bylo podáno 5 léčebných cyklů chemoterapie Avastinem 400 mg, od 4. cyklu se dávka snížila na 270 mg. V únoru proběhlo CT vyšetření plic a břicha, kdy stav po pravostranné hemikolektomii byl bez známek lokální recidivy. Došlo ke zvětšení všech metastáz jater a nešel vyloučit vznik dvou nových metastáz.

Od února do června 2017 byly podány 4 léčebné cykly CHT monoterapie Oxaliplatinu 200 mg i.v. V červnu bylo indikováno CT hrudníku, břicha a pánve. Od poslední CT kontroly došlo k progresi jaterních metastáz, největší metastáza se zvětšila z rozměrů 26x21 mm na 29x38 mm.

V červenci 2017 byla zahájena 3. linie léčby. V 1. cyklu CHT se podala Stivarga 40 mg 4 tablety. Po této léčbě se pacient necítil dobře, byl unavený a slabý a měl průjmy. Od 2. cyklu se snížila dávka Stivargy na 2 tablety denně, pacient měl stále průjmy, ale jinak po snížení dávky léčbu toleroval lépe. Byly podány ještě další 2 cykly léčby. V listopadu 2017 vyšetření CT plic, mediastina, břicha a pánve nově prokázalo ascites kolem jater a v pánvi. Došlo k progresi počtu a velikosti jaterních a plicních metastáz. Kvůli progresi onemocnění se ukončila léčba Stivargou.

4. linie léčby začala v listopadu 2017. Podávala se CHT Capecitabine 500 mg. V průběhu léčby začal pacient pociťovat bolest zad, která se postupně zhoršovala, jinak léčbu toleroval. V dubnu 2018 pacient podstoupil CT hrudníku a břicha, kdy se oproti poslednímu CT metastáze jater příliš nezměnily, plicní ložiska se mírně zmenšila. Došlo ale ke zhoršení ascitu, zejména kolem jater a sleziny. Nově vznikla komprese bederních obratů L1 – L4, mohlo dojít k patologické fraktuře kvůli metastatickému onemocnění. V květnu 2018 se pacient necítil dobře, trpěl silným nechutenstvím, bolesti zad se zhoršily a trpěl na časté průjmy. Kvůli progresi onemocnění byla stávající terapie ukončena. Pacient už nebyl dále schopný podstoupit aktivní onkologickou léčbu, proto další léčba pouze symptomatická. Pacient zemřel v červenci 2018.

Obrázek 11 CT vyšetření břicha



Zdroj: FN Plzeň

15.6 Kazuistika 6

Muž, 69 let

Otec zemřel, když bylo pacientovi 6 let, neví na co. Matka zemřela v 60 letech, trpěla na onemocnění močových cest. Sestra pacienta zdravá, 2 dcery pacienta také zdravé. Pacient v dětství prodělal běžné dětské nemoci. Má diabetes mellitus 2. typu. Z léků užívá Metformin, Tramal, Rivotril a Diazepam. Alergie pacient neudává. Je to bývalý kuřák, dříve vykouřil 20 cigaret denně. A denně vypije 2-3 piva. V roce 2003 podstoupil 2 operace páteře. Momentálně v důchodu, v minulosti pracoval jako montážní dělník. Žije s dcerou.

Pacient začal mít na podzim 2018 řídkší stolici, kdy se krev objevovala ojediněle. Posledních 14 dní byla stolice s větším množstvím krve a střídala se zácpa s průjmem. V nemocnici Sušice podstoupil v lednu 2018 kolonoskopii, RTG plic a USG břicha. Na kolonoskopii v rektu byl objeven hned za svěrači tumor, který zabíral $\frac{1}{4}$ obvodu rekta. Byly zachyceny vnitřní hemoroidy. Jinak na zbytku střeva normální nález. Histologické vyšetření potvrdilo, že se jednalo o intenzivně rostoucí adenokarcinom. Na rentgenu plic nebyla objevena žádná ložiska. Na žebrech vpravo nalezeny starší zhojené fraktury. Na USG břicha byla v játrech patrná vícečetná nepravidelná ložiska. V březnu 2018 se provedlo CT vyšetření plic, mediastina, břicha a pánve. V oblasti rekta byl objeven cirkulárně rostoucí tumor šířky až 2,2 cm a délka 7 cm. Byla přítomná infiltrace do okolní tukové tkáně. V játrech byly v obou lalocích vícečetné metastázy, největší z nich se nacházela v S4 a měla rozměry 70x57x66 mm. Slezina měla hraniční velikost, v pánvi a v pravém femuru objevena nejasná drobná sklerotická ložiska. V březnu pacient podstoupil operaci, kdy byla založena axiální sigmoideostomie kvůli středně diferencovanému adenokarcinomu distálního rekta s mnohočetnou generalizací do lymfatických uzlin retroperitonea a jater. Biopsie neprokázala mutace genu KRAS a NRAS. Stadium bylo určeno jako cT3N1M1G2.

V období od května do srpna 2018 probíhala 1. linie léčby paliativní chemoterapie. Bylo podáno 5 cyklů CHT režimu FOLFOX 4, dávky: Oxaliplatina 120 mg i.v. 1. den, Leucovorin 380 mg i.v. 1. a 2. den, 5-fluorouracil 770 mg i.v. 1. a 2. den bolus, 5-fluorouracil 1150 mg i.v. na 22 hodin. V srpnu 2018 podstoupil pacient CT plic, mediastina, břicha a pánve. Tumor rekta s infiltrací okolí se příliš nezměnil. Největší

metastáza jater se od posledního CT zvětšila na velikost 87x62x69 mm. Došlo ke zvětšení několika metastáz nadbráničně.

Kvůli progresi onemocnění se indikovala od srpna 2. linie paliativní chemoterapie. Bylo podáno 11 cyklů CHT režimu FOLFIRI: Campto 340 mg i.v. 1. den, Leukovorin 380 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 770 mg i.v. bolus + 1100 mg i.v. na 22 hodin. Od 3. cyklu byl přidán Vectibix 450 mg i.v. 1. den. V listopadu 2018 podstoupil pacient CT plic, mediastina, břicha a pánve. Byla patrná parciální regrese tumoru rekta, metastáz v játrech a uzlin nadbráničně. Onemocnění bylo tedy považováno za stabilní, proto byla do června 2016 podávána pouze monoterapie CHT Vectibix 480 mg.

V červnu 2019 se opakovalo CT vyšetření hrudníku a břicha, kdy byla objevena nová drobná metastáza o velikost 7 mm v bazi levé plíce. Největší metastáza v játrech se zvětšila, ostatní metastázy stejné velikosti. Došlo i k opětovnému zvětšení uzlin v předním mediastinu. Došlo k progresi onemocnění.

Pacient následně podstoupil 3. linii paliativní CHT. Byla podána CHT režimu FOLFIRI + Zaltrap. Po 3 cyklech musela být léčba ukončena kvůli akceleraci hypertenze. Proto byly v srpnu podány 4 léčebné cykly CHT Regorafenibu – Stivarga 40 mg 4 tablety. Léčbu Stivargou pacient dobře toleroval. V říjnu bylo indikováno CT hrudníku a břicha. V plicním parenchymu vlevo v S10 došlo ke zvětšení drobné metastázy. Také došlo ke zvětšení sledovaných uzlin v předním dolním mediastinu. Byla zachycena progresse velikosti i počtu jaterních metastáz. Rozsah tumoru rekta byl zhruba neměnný.

4. linie chemoterapie probíhala od října 2019 do ledna 2020. Podalo se 5 cyklů CHT Capecitabine 500 mg 6 tablet ráno. V únoru 2020 se provedlo kontrolní CT hrudníku a břicha, byla zachycena progresse tumoru rekta, zároveň se zvýšil počet a velikost metastáz jater. Ložisko v plicním parenchymu v S10 bylo stacionární. Přetrvávaly zvětšení uzliny v dolním předním mediastinu. U uzlin v pánvi presakrálně byla zachycena progresse, kdy se zvětšila jejich velikost ze 3 mm na 5 mm. Následně se kvůli pandemii COVID-19 pozastavila léčba kvůli riziku imunopresivní terapie. Pacient v srpnu 2020 zemřel.

Obrázek 12 CT vyšetření postižení jater



Zdroj: FN Plzeň

15.7 Kazuistika 7

Muž, 74 let

Matka pacienta zemřela roku 1975 na cévní mozkovou příhodu, otec zemřel roku 1977 na karcinom ledvin. Dva bratři, jeden 66 let, léčí se v arteriální hypertenzi, druhý bratr zemřel v 13 letech na zánět mozkových blan po úrazu. Vlastní děti pacient nemá, má adoptovaného syna. V dětství prodělal běžné dětské nemoci. Roku 1974 podstoupil tonsilektomii, roku 2007 operaci karpálního tunelu, dále podstoupil operaci kýly a křečových žil v levé dolní končetině. V minulosti kouřil 1-2 krabičky cigaret denně, dnes již nekuřák, denně vypije 3 piva. Léčí se s arteriální hypertenzí, diabetem mellitus 2. typu a trpí chronickou bronchitidou. Užívá léky Metformin, Verogalid, Apo-Amilzide a nějaké léky na cholesterol, které neví, jak se jmenují. Momentálně je v důchodu, dříve pracoval jako voják. Žije s manželkou.

V lednu 2017 pacient trpěl bolestí na pravém boku, proto navštívil lékaře. Bylo provedeno RTG plic a břicha. Plicní parenchym byl bez čerstvých ložiskových změn, na břichu nebyly nalezeny distenze nebo hladiny. Nešlo vyloučit větší množství volné tekutiny v břišní dutině. Následně bylo indikováno CT břicha a pánve. Játra byla kraniokaudálně zvětšena na 19 cm. V jaterním parenchymu bylo nalezeno několik hypodenzních, neostře ohraničených ložisek a dále několik drobných cyst. Byla přítomná cholecystolithiáza. Horní okraj caeca byl s nepravidelně zesílenou stěnou na 20 mm, z dorzální strany ke stěně caeca přiléhal infiltrát rozsahu 55x35x75 mm, ve kterém bylo několik drobných abscesových dutin. V bazi levého dolního plicního laloku bylo nalezeno drobné ložisko o velikosti 6 mm. Poté byla indikovaná chirurgická operace, provedla se pravostranná hemikolektomie. V oblasti ascendens byl nalezen tumor o průměru 7 cm fixovaný do retroperitonea. Na obou lalocích jater byly nalezeny četné metastázy, největší z nich je velká 3 cm. Resekát měl celkové rozměry 25x20x11 cm. V caecu byl středně dobře diferencovaný adenokarcinom, vrůstal do přilehlé perikolické tukové tkáně se známkami invaze do lymfatických cév. V perikolické tukové tkáni nalezeny 4 lymfatické uzliny, ve dvou z nich byla zastižena nádorová metastáza. Byla přítomna RAS mutace. Stadium onemocnění bylo určeno jako pT3N1bM1.

V únoru 2017 začala 1. linie chemoterapie, bylo podáno 13 cyklů chemoterapie režimu FOLFOX v dávkách: Oxaliplatin 120 mg i.v. 1. den, Leucovorin i.v. 400 mg 1. a 2. den, Fluorouracil 800 mg i.v. 1. a 2. den, Fluorouracil 1200 mg i.v. 1. a 2. den. Od 4. cyklu

byl přidán Avastin 425 mg. V průběhu léčby podstoupil pacient CT hrudníku a břicha, po pravostranné hemikolektomii nebyla známka lokální recidivy. Přítomny vícečetné jaterní metastázy a cysty jater. Následně se pokračovalo v léčbě, od 11. cyklu CHT byla vysazena oxaliplatina kvůli neuropatiím.

V srpnu bylo opět indikování CT hrudníku, břicha a pánve. Lokální recidiva se neobjevila. Došlo ke zmenšení vícečetných jaterních metastáz o 10 %. Nová ložiska jater se nenašla. V plicích se objevilo nové ložisko, ale mohlo se jednat pouze o adhezivní změny. Celkově došlo ke stabilizaci onemocnění. Léčba dále probíhala podáváním monoterapie Avastin 630 mg.

CT vyšetření trupu v září 2018 potvrdilo, že došlo k progresi onemocnění, vícečetné metastázy v játrech se zvětšily o více než 50 %, největší metastáza v S7/8 se z rozměrů 13x23 mm zvětšila na 27x35 mm. Nově bylo patrné drobné ložisko ve slezině. Od října 2018 do února 2019 podstoupil pacient 2. linii paliativní chemoterapie. Bylo podáno 10 cyklů CHT v režimu FOLFIRI: Campto 360 mg i.v. 1. den, Leucovorin 800 mg i.v. 1. den, Fluorouracil bolus 800 mg i.v. 1. den, Fluorouracil 2400 mg i.v. 1. a 2. den. Od druhého cyklu byl k léčbě přidán Zaltrap 350 mg i.v. 1. den.

V lednu 2019 byl pacient vyšetřen na CT. Po pravostranné hemikolektomii stále nedošlo k lokální recidivě. Metastatická ložiska v játrech se velikostně příliš nezměnila, došlo však ke snížení jejich denzity, což svědčilo o nekrotických změnách. Nová ložiska metastáz jater se neobjevila. Došlo ke stabilizaci onemocnění, tudíž se pokračovalo v zavedené terapii. Kromě Zaltrapu se musely dávky snížit kvůli průjmům.

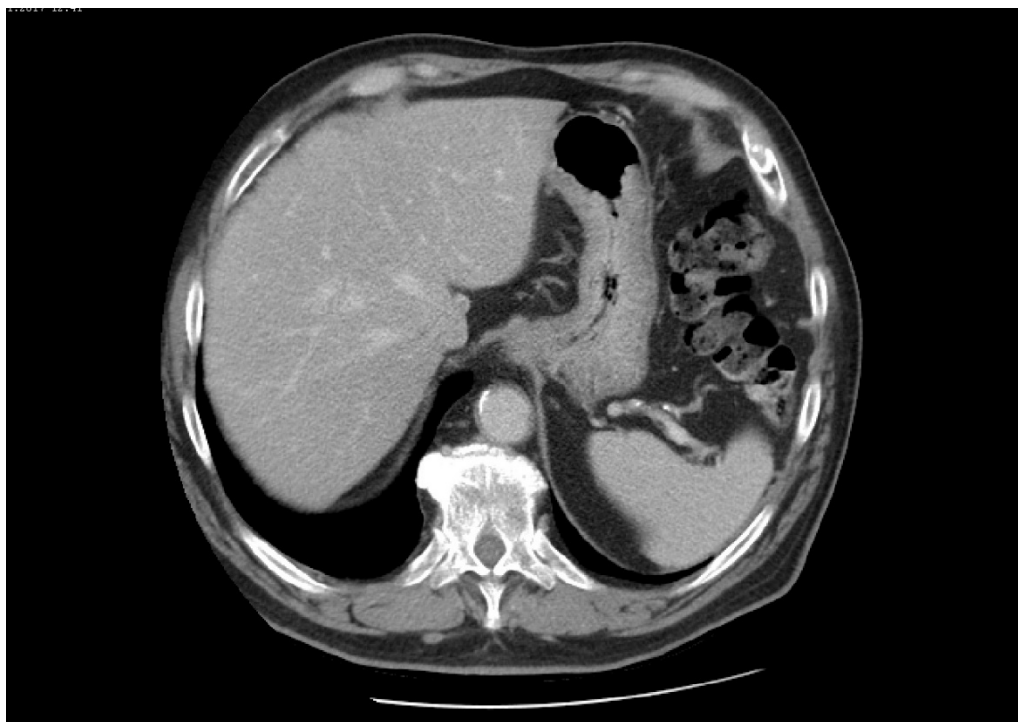
V dubnu se nález na CT vyšetření hrudníku a břicha od posledního CT nezměnilo. Jednalo se o stabilizované onemocnění. Od té doby se podával přípravek Zaltrap 330 mg v monoterapii. V červenci 2019 CT vyšetření prokázalo zvětšení jaterních metastáz od posledního CT o 17 %, ale stále se jednalo o stabilizované onemocnění, nové léze se neobjevily. V monoterapii Zaltrap se pokračovalo až do prosince, pacient tuto léčbu snášel bez potíží. CT vyšetření hrudníku a břicha se uskutečnilo v prosinci 2019. Od posledního CT se zvětšily jaterní metastázy, nová ložiska se neobjevila. Bylo podezření na zánětlivé změny duodena a jejunu se zesílením střešní stěny a malým množstvím ascitu.

Kvůli progresi onemocnění se nasadila 3. linie léčby Stivargou 40 mg. Při prvním cyklu se pacientovi indikovaly 2 tablety. Pacient tuto léčbu snášel bez problémů, proto

byla dávka zvýšena na 3 tablety. Od 3. cyklu byla dávka zvýšená na maximální dávku 4 tablety denně. CT trupu z dubna 2020 prokázalo zvětšení metastáz jater o 7 %. Přibyl ascites a nově byla objevena zesílená stěna levého tračnicku, bylo podezření na zánětlivé změny. Stále se však jednalo o stabilní onemocnění, proto se pokračovalo v indikované léčbě. Během léčby byl pacient hospitalizován pro silné průjmy, měl potíže s bolestmi zad. Byla zjištěna zlomenina krycí desky L1, avšak bez průkazu metastatického ložiska. Kvůli průjmům byla v červnu snížena dávky Stivargy na 2 tablety denně.

V červenci 2020 CT vyšetření plic, mediastina, břicha a pánve prokázalo, že se jaterní metastázy lehce zvětšily. Nově se objevil drobný fluidothorax 8 mm vlevo. V peritoneální dutině přibyl ascites a zjistilo se zesílení stěny levé části tračnicku, nejvíce na sigmatu, kde má tloušťku až 12 mm. Nadále se pokračovalo v zavedené léčbě, po dvou tabletách Stivargy se pacient cítil dobře. Další CT vyšetření se provedlo v říjnu 2020, kdy se vícečetné metastázy v jaterním parenchymu mírně zvětšily. Došlo k progresi ascitu a fluidothoraxu, který již měl šířku 32 mm. Byla patrná progresse snížení obratlových těl Th12 a L1 kvůli degenerativním změnám. Kvůli progresi onemocnění byla stávající léčba ukončena. Pacient se necítil již moc dobře, měl časté průjmy. Pacient zemřel v listopadu 2020.

Obrázek 13 CT vyšetření před léčbou



Zdroj: FN Plzeň

16 DISKUZE

Praktická část je tvořena kvalitativním výzkumem, bylo vybráno 7 pacientů, kteří se léčili s kolorektálním karcinomem na Onkologické a radioterapeutické klinice ve FN Plzeň. Všech 7 pacientů již mělo v době diagnózy metastatická ložiska. Všichni podstoupili paliativní chemoterapii, tudíž u nich již nešlo o úplné uzdravení, ale o prodloužení života a zmírnění obtíží, které nádor působil. Všichni pacienti byli někdy v průběhu terapie léčeni Stivargou.

U prvního pacienta se provedla resekce sigmoidu, jednalo se o dobře diferencovaný adenokarcinom. Na CT se našla objemná metastáza na játrech. Nejdříve bylo indikováno 8 cyklů chemoterapeutické léčby režimu FOLFOX. Po této léčbě sice došlo k regresi metastázy v játrech, ale objevila se nová, proto byla léčba změněna na 4 cykly CHT v režimu FOLFIRI + Zaltrap, který musel být následně kvůli hypertenzi odstraněn. Následně se pacient léčil 3 cykly CHT Irinotecanem, avšak poté se odhalilo velké zvětšení jaterních metastáz a jejich splynutí dohromady. Musela se tedy změnit léčba na 6 cyklů CHT Capecitabine. Kvůli další progresi onemocnění byla indikována Stivarga, kterou ale pacient špatně snášel a musela být upravena dávka. Metastázy v játrech se stále zvětšovaly, a tak se podalo 12 cyklů DG. Na dalším CT vyšetření byla patrná zvětšená slezina, zvětšená játra s metastázemi a ascites v pánvi a okolo jater, který byl později vypuštěn. Kvůli zhoršení stavu pacienta se pokračovalo v symptomatické léčbě.

U druhého pacienta kolonoskopie potvrdila stenozující tumor sigmoidu, který byl indikován k chirurgické operaci. Provedla se subtotální kolektomie a zavedla se terminální ileostomie. Jednalo se o dobře diferencovaný adenokarcinom a ve 13 lymfatických uzlinách byly nalezeny metastázy. Při 1. linii CHT bylo podáno 6 cyklů režimu FOLFOX 4. Následně bylo nalezeno několik metastáz v játrech a v levé ledvině duplicitní tumor s metastázou v ledvinném hilu. Proběhla 2. linie léčby – 12 cyklů CHT FOLFIRI, během se uskutečnila operace jater, explorativní laparotomie. CT vyšetření potvrdilo progresi onemocnění, došlo ke zvětšení metastáz a na pravé plíci se objevila nová. Následně bylo podáno 7 cyklů CHT režimu FOLFIRI + Zaltrap. Pacient podstoupil 6 frakcí radioterapie kvůli recidivě v pahýlu rekta a následně léčbu 4. linie, 2 cykly Stivargy. Po opětovné progresi byla indikována léčba Xelodou. Následovala už pouze symptomatická léčba, kvůli zhoršení příznaků pacienta.

Třetí pacientka měla pozitivní rodinnou anamnézu, otec zemřel na CRC. U této pacientky byla nejdříve odhalena metastáza jater a až poté se zjistil středně diferencovaný nekrotický adenokarcinom, kvůli kterému se indikovala levostranná hemikolektomie. Začalo se 12 cykly CHT režimu FOLFOX 4. Při explorativní laparotomii byl objeven inoperabilní nález. Na PET/CT byla zřejmá progresse metastáz jater a na apexu plic se objevilo nové ložisko. Pokračovalo se dále 12 cykly CHT režimu FOLFORI + Avastin. Vyšetření CT odhalilo zvětšení uzlin v pánvi a nová ložiska v játrech. Nasadila se léčba 7 cyklů FU/FA. Po opětovné progresi se nasadila léčba Stivarga, při které pacientka měla průjemy a nadýmání, proto se snížila dávka. U pacientky byl objeven výpotek v pleurální dutině o šířce 26 mm. Léčba Stivargou musela být následně ukončena kvůli meleně a pacientka byla léčena dále pouze podpůrně.

Oba rodiče čtvrtého pacienta zemřeli na maligní onemocnění. Pacient kvůli bolesti žaludku, průjmům a krvi ve stolici navštívil lékaře, kde se odhalil invazivní středně diferencovaný adenokarcinom. Pacient podstoupil nízkou resekci rekta. Při PET/CT se našlo ložisko metastázy v plíci a vícečetná ložiska metastáz. Nejdříve podstoupil 16 cyklů CHT režimu FOLFOX, následně si pacient stěžoval na zácpu a byla objevena lokální recidiva v presakrální oblasti. Poté proběhla léčba v režimu FOLFIRI. Kvůli stenozujícímu tumoru rekta musel být zaveden stent pod endoskopickou kontrolou. Pacient poté podstoupil operaci, kdy mu byla zavedena axiální transversostomie. Došlo k progresi onemocnění a byla provedena neurolyza a poté nasazena Stivarga. Následně se pacientův stav zhoršil, trpěl bolestmi rekta a byl slabý, došlo ke generalizaci základního onemocnění do jater.

Pátý pacient měl generalizovaný tumor ascendentního tračníku, kvůli kterému musel podstoupit hemikolektomii vpravo. Dále měl ložiska v játrech. 1. linie léčby byla v režimu FOLFIRI. Po této léčbě došlo k regresi metastáz jater a onemocnění bylo ve stabilizovaném stavu. Následně byla podávána monoterapie Oxaliplatina. Kvůli progresi jaterních metastáz byla léčba změněna na Stivargu. Při další linii léčby se podával Capecitabine. Pacient začal mít bolesti zad, necítil se dobře, trpěl nechutenstvím a dále pacient postoupil pouze symptomatickou léčbu.

U šestého pacienta byl tumor za svěrači rekta, jednalo se o středně diferencovaný adenokarcinom. V játrech se nacházely vícečetné metastázy. Pacientovi byla založena axiální sigmoideostomie. Nejdříve proběhla léčba v režimu FOLFOX, ale kvůli progresi

onemocnění musela být léčba změněna na chemoterapii režimu FOLFORI. Následně došlo ke stabilizaci onemocnění, tak se nasadila monoterapie Vectibix. Po následující progresi, kdy se objevila metastáze v plíci a došlo ke zvětšení metastáz v játrech, se léčba změnila na CHT v režimu FOLFIRI + Zaltrap. Při další linii léčby se podával Capecitabin. Následně došlo opět k progresi tumoru rekta a zvýšil se počet a velikost jaterních metastáz.

Poslední pacient měl v caecu středně dobře diferencovaný adenokarcinom. V játrech měl četné metastázy a plíci bylo objeveno drobné ložisko. Provedla se pravostranná hemikolektomie. 1. linie chemoterapie byla v režimu FOLFOX. Po této léčbě došlo ke stabilizaci onemocnění, byla proto podávána monoterapie Avastin. Kontrolní CT po této léčbě prokázalo, že došlo k progresi, metastáze se zvětšily o více než 50 % a objevilo se nové ložisko ve slezině. 2. linie léčby byla v režimu FOLFIRI. Následovala další linie léčby, nasadila se Stivarga. Pacient měl poté silné průjmy, měl bolesti zad, měl ascites a fluidothorax. Kvůli progresi byla ukončena stávající léčba.

Byly stanoveny 4 cíle. První cíl měl za úkol zjistit, jaké příznaky pacienti pociťovali, než u nich proběhla diagnostika. Pacient z 1. kazuistiky měl ranní průjmy a trpěl na nadýmání. 2. pacient měl tlak v nadbříšku, pár dní neměl stolici a neodcházely mu plyny. Pacientka z kazuistiky 3 byla více unavená, měla vyšší glykémii a měla bolesti v podbříšku. Bolesti v oblasti žaludku měl 4. pacient, trpěl na řídké stolice a nadýmání. 5. pacient zvracel, stolici měl v malém množství a bolelo ho břicho. Pacient ze 6. kazuistiky měl řídkší stolici s příměsí krve a následně se střídal průjem se zácpou. Poslední pacient měl bolesti na pravém boku. Některé příznaky u pacientů z kazuistik byly stejné, některé jiné. U někoho se objevovala zácpa, u někoho zase průjem, což je uvedeno i v teoretické části, že příznaky se mohou lišit podle umístění tumoru.

Druhý cíl měl za úkol uvést, jaké preparáty se nejčastěji k léčbě CRC. U pacientů byly režimy léčby podobné. U většiny pacientů se v 1. linii léčby podávala CHT v režimu FOLFOX, kdy preparáty byly – Oxaliplatin, Leucovorin a Fluorouracil. Dalším využívaným režimem byl FOLFIRI s preparáty Campto, Leucovorin a Fluorouracil, u někoho se přidal i Zaltrap. U všech pacientů byla indikována Stivarga, po této terapii měli pacienti často potíže, proto musela být snižována dávka ze 4 tablet denně na 3 nebo 2 tablety. Pacient ze 7. kazuistiky ze začátku užíval 2 tablety denně, ale po této léčbě neměl problémy, tak se dávka zvýšila na 3 tablety a následně na 4. Po nějaké době užívání měl i tento pacient potíže, takže mu byla dávka také snížena.

Úkolem třetího cíle bylo zjistit, jaké nejčastější metastázy se objevovali u pacientů s kolorektálním karcinomem. Nejčastěji se objevovaly metastázy jater, často byly vícečetné a rozsáhlé už při zjištění onemocnění. Časem u všech pacientů rostly, objevovaly se nové a někdy splývaly dohromady. U pacientů se objevovaly i metastázy plic, ať už v bazi, tak i apexu. Někteří pacienti měli metastázy ledvin.

Poslední cíl měl za úkol, jaké nežádoucí účinky mají pacienti během léčby. Pacienti si stěžovali na bolesti, často měli průjmy, někdy zase zácpy. Někdy se objevovala krev ve stolici. Pacientka ze 3. kazuistiky musela být hospitalizovaná kvůli meleně. U pacientů z 1. a 6. kazuistiky byla přerušena léčba Zaltrapem, kvůli zhoršení hypertenze. Pacientovi ze 4. kazuistiky musela být zavedena tamponáda longetou, jelikož trpěl krvácením z konečníku, dále pociťoval obtížnější a bolestivější vyprazdňování. Pacienti z kazuistik 5 a 7 trpěli bolestmi zad. U 5. pacienta to bylo způsobeno patologickou frakturou, která mohla vzniknout kvůli metastázám. U 7. pacienta byla důvodem zlomenina krycí desky L1, ale zde to bylo bez průkazu metastatického ložiska. Jak již bylo řečeno, časté potíže způsobovala léčba Stivargou, pacienti tuto léčbu špatně tolerovali, pociťovali silné průjmy, zvracení, nadýmání, bolesti nebo únavu.

17 ZÁVĚR

Teoretická část této bakalářské práce byla rozdělena na teoretickou a praktickou část. Teoretickou část tvoří 10 kapitol. Nejdříve jsem popsala anatomii tlustého střeva a konečníku, poté epidemiologii kolorektálního karcinomu. Další kapitolu tvoří rizikové faktory, následuje etiopatogeneze, diagnostika a staging. Zmiňuji také prevenci CRC a prognostické faktory. Léčbu jsem rozdělila do dvou kapitol, jedna pojednává o lokálních léčebných metodách, jako je chirurgická léčba nebo radioterapie, druhá zase o systémové onkologické léčbě, kam patří adjuvantní a paliativní systémová léčba, cílená léčba a imunoterapie.

Praktická část je zpracovávána kvalitativním výzkumem. Vypracovala jsem 7 kazuistik pacientů, kteří se léčili na Onkologické a radioterapeutické klinice FN Plzeň s metastatickým postižením kolorektálního karcinomu. Stanovila jsem čtyři cíle praktické části. První cíl byl zjistit, jaké příznaky pacienti pociťovali před diagnostikou, druhý cíl byl uvést, které preparáty se nejčastěji užívají k léčbě CRC. Třetí cíl byl zjistit, jaké nejčastější metastázy se objevují u kolorektálního karcinomu a poslední cíl byl zjistit, jaké nežádoucí účinky mají pacienti během léčby. U každého pacienta je nejdříve popsána anamnéza, jaké měli příznaky a jak probíhala diagnostika CRC. Následně jsem psala o tom, jestli u nich byla indikována chirurgická operace. U jednoho pacienta proběhla i radioterapie. Poté jsem popsala, jak u nich probíhala léčba chemoterapií a kontrolní vyšetření na CT, USG nebo kolonoskopie.

Kolorektální karcinom je velmi časté maligní onemocnění ať už v České republice, tak i na celém světě. Prognóza onemocnění se odvíjí od stadia onemocnění, proto je důležité dbát na prevenci. Měli bychom dodržovat zdravý životní styl a pravidelně podstupovat screening, buď zhotovením testu na okultní krvácení nebo formou screeningové kolonoskopie. Pokud se objeví nějaké příznaky kolorektálního karcinomu, tak co nejdříve navštívit lékaře. Všichni vybraní pacienti v kazuistikách měli již pokročilé stadium onemocnění, proto byli léčeni pouze paliativně, kdy se již nesnažíme o úplné vyléčení pacienta, ale na prodloužení života a zmírnění obtíží.

SEZNAM LITERATURY

1. NOVOTNÝ, Jan, Pavel VÍTEK a Zdeněk KLEIBL. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. 3., přepracované a doplněné vydání. Praha: Mladá fronta, 2019. Aeskulap. ISBN 978-80-204-5103-3.
2. PETRUŽELKA, Luboš. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.
3. IHNÁT, Peter. *Karcinom rekta: od diagnózy po multidisciplinární léčbu*. Praha: Grada Publishing, 2021. ISBN 978-80-271-3219-5.
4. *Interní medicína pro praxi: Jak připravit nemocného ke koloskopii* [online]. Hradec Králové, 2014, **16**(5), 210-212 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2019/03/11.pdf>
5. *Medicína pro praxi: Specifika přístupu k pacientům s nedostatečnou přípravou střeva před koloskopií* [online]. Zlín, 2019, **16**(4), 220-222 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2019/04/03.pdf>
6. *Medicína pro praxi: Karcinom tlustého střeva a konečníku* [online]. Brno, 2019, **16**(3), 186-189 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2019/03/11.pdf>
7. *Interní medicína: Familiární adenomatózní polypóza – doporučení pro screening a dispenzarizaci* [online]. Brno, 2010, **12**(3), 145 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/03/07.pdf>
8. *Onkologie: Kolorektální karcinom – současný pohled na rizikové a protektivní faktory, možnosti prevence* [online]. Praha, 2015, **9**(4), 178-182 [cit. 2022-03-02]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2015/04/06.pdf>
9. *Onkologie: Klasifikace kolorektálního karcinomu* [online]. Praha, 2013, **7**(4), 172-175 [cit. 2022-03-03]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2013/04/03.pdf>
10. *Nádorové markery / onkomarkery. Linkos: Pacient a rodina* [online]. Praha, c2022 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/nadorove-markery-onkomarkery/>
11. *O nádorech tlustého střeva a konečníku. Linkos: Pacient a rodina* [online]. Praha, c2022 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>

12. Screeningová kolonoskopie. *Screening kolorektálního karcinomu* [online]. Brno, 2015 [cit. 2022-03-05]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-verejnost--kolorektalni-screening--co-me-ceka--screeningova-kolonoskopie>
13. HOCH, Jiří a František ANTOŠ. *Koloproktologie: vybrané kapitoly*. Praha: Mladá fronta, 2016-. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-5750-9.
14. *Interní medicína pro praxi: Kolorektální karcinom – současný stav léčby* [online]. Ostrava, 2012, **14**(6 a 7), 250-252 [cit. 2022-03-06]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/06/03.pdf>
15. VOKURKA, Samuel. *Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů*. Praha: Current Media, [2016]. Medicus. ISBN 978-80-88129-13-4.
16. Cílená (biologická) léčba. *Pacient a rodina* [online]. Praha, 2014 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/farmakoterapie/co-je-to-biologicka-lecba/>
17. Anti-EGFR léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. Praha, 2017, **11**(2), 66-71 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/02/04.pdf>
18. SEIFERT, Bohumil, Norbert KRÁL, Ondřej MÁJEK a Štěpán SUCHÁNEK. *Screening kolorektálního karcinomu. 2.*, rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, [2015]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-444-9.
19. Kolorektální karcinom – význam lokalizace primárního nádoru. *Rozhledy v chirurgii* [online]. Praha, 2017, **96**(1), 4-8 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/rozhledy-v-chirurgii/2017-1/kolorektalni-karcinom-vyznam-lokalizace-primarniho-nadoru-60523/download?hl=cs>
20. Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Tumors: A Review. *The Permanente Journal* [online]. 2012, **16**(2), 45-50 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3383161/pdf/i1552-5775-16-2-45.pdf>
21. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
22. Systémová protinádorová léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. Brno, 2013, **7**(4), 188-189 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/04/07.pdf>

23. Moderní trendy v chirurgii kolorektálního karcinomu aneb co by měl onkolog vědět o práci chirurga. *Onkologie* [online]. Brno, 2017, **11**(2), 54-60 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/02/02.pdf>
24. Terapie metastatického kolorektálního karcinomu v roce 2020. *Onkologie* [online]. Brno, 2020, **14**(6), 258-261 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2020/06/01.pdf>
25. NĚMEČEK, Radim. *Predikce odpovědi na cílenou léčbu metastatického kolorektálního karcinomu*. Brno, 2016. Disertační práce. Masarykova univerzita, Lékařská fakulta. Vedoucí práce Marek Svoboda.
26. Současný pohled na možnosti léčby BRAF mutovaného kolorektálního karcinomu. *Klinická onkologie* [online]. Praha, 2020, **33**(5), 328-338 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/477/5787.pdf>
27. Co je nového u kolorektálního karcinomu?. *Onkologie* [online]. Hradec Králové, 2019, **13**(2), 59-62 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2019/02/02.pdf>
28. *Klinická onkologie* [online]. Brno, 2017, **30**(3), 3S62-3S65 [cit. 2022-03-12]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/432/5283.pdf>
29. Nádorová angiogeneze. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Praha, 2010, **24**(3), 124-126 [cit. 2022-03-27]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/03/04.pdf>

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1 TNM klasifikace karcinomu kolon.....	70
Příloha 2 T-staging karcinomu horního a středního rekta.....	70
Příloha 3 T- staging karcinomu distálního rekta	71
Příloha 4 Klinická stadia kolorektálního karcinomu	71
Příloha 5 Povolení sběru dat ve FN Plzeň.....	72

PŘÍLOHY

Příloha 1 TNM klasifikace karcinomu kolon

Stadium	Rozsah postižení
TX	Nádor nemůže být vyloučen
T0	Žádný primární nádor
Tis	Karcinom is situ, invaze do lamina propria mucosae
T1	Invaze do submukózy
T2	Invaze do musculus propria
T3	Invaze do subserózy či perikolického prostoru
T4a	Nádor prorůstá na viscérální peritoneum
T4b	Nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury
NX	Regionální lymfatické uzliny nelze určit
N0	Regionální uzliny bez metastáz
N1	Metastázy v 1-3 regionálních uzlinách
N1a	Metastáza v 1 regionální uzlině
N1b	Metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách
N1c	Satellity nádoru v subseróze nebo perikolické/perirektální měkké tkáni bez metastáz do regionálních uzlin
N2	Metastázy ve 4 nebo více regionálních uzlinách
N2a	Metastázy ve 4-6 regionálních uzlinách
N2b	Metastázy v 7 nebo více regionálních uzlinách
MX	Vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	Bez vzdálených metastáz
M1a	Metastázy omezené na jeden orgán, bez peritoneálních metastáz
M1b	Metastázy ve více než jednom orgánu
M1c	Metastázy na peritoneu s postižením nebo bez postižení dalších orgánů

Zdroj: PETRUŽELKA, Luboš. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.

Příloha 2 T-staging karcinomu horního a středního rekta

Stadium	Rozsah postižení
T1	Invaze do submukózy
T2	Invaze do musculus propria
T3	Invaze do subserózy či perirenálního prostoru
T3a	Invaze < 5 mm za muscularis propria
T3b	Invaze > 5 mm za muscularis propria
T3c	Invaze > 10 mm za muscularis propria
T3d	Invaze do mezorektální fascie
T4	Nádor prorůstá do okolních struktur
T4a	Nádor prorůstá na viscérální peritoneum
T4b	Nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury

Zdroj: PETRUŽELKA, Luboš. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.

Příloha 3 T- staging karcinomu distálního rekta

Stadium	Rozsah postižení
T1	Muscularis propria vnitřního svěrače intaktní
T2	Infiltrace vnitřního svěrače, ale intaktní intersfinkterický prostor
T3	Infiltrace intersfinkterického prostoru nebo dosahuje 1 mm k levátoru nad úroveň svěračů
T4	Invaze zevního svěrače nebo levátoru nad etáží svěračů či invaze přilehlého orgánu

Zdroj: PETRUŽELKA, Luboš. Kolorektální karcinom. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.

Příloha 4 Klinická stadia kolorektálního karcinomu

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium II	T3, T4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4	N0	M0
Stadium III	Jakékoliv T	N1, N2	M0
Stadium IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1
Stadium IVA	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1a
Stadium IVB	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1b
Stadium IVC	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1c

Zdroj: PETRUŽELKA, Luboš. Kolorektální karcinom. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., [2018]. Farmakoterapie. ISBN 978-80-906589-7-4.

Příloha 5 Povolení sběru dat ve FN Plzeň



Vážená paní
Lucie Čajdíková
Studentka oboru Radiologický asistent
Fakulta zdravotnických studií – Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro ošetrovatelskou péči FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o léčebných / radioterapeutických metodách, používaných u pacientů *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň*. Souhlas je vydáván v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Biologická léčba u kolorektálního karcinomu*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Osobně povedete svoje šetření.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, **ochrany dat pacientů** a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. **Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb.,** o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
 - Údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, pokud budou uvedeny ve Vaší bakalářské práci, musí být zcela anonymizovány.
- **Sběr informací budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik, pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka FN Plzeň, kterým je MUDr. Ondřej Šorejs, lékař ORAK FN Plzeň.**

Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete Zdravotnickému oddělení / klinice či Organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků FN Plzeň s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí či pokud by spolupráce s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
manažerka pro vzdělávání a výuku NELZP
zástupkyně náměstkyně pro oš. péči

Útvar náměstkyně pro oš. péči FN Plzeň
tel.: 377 103 204, 377 402 207
e-mail: chabrovos@fnplzen.cz

6. 12. 2021

Zdroj: vlastní