

Komplikace léčby kolorektálního karcinomu

Miroslav Zavoral, Tomáš Grega, Štěpán Suchánek

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Léčba kolorektálního karcinomu (KRK) vyžaduje multidisciplinární přístup s účastí gastroenterologa, chirurga, patologa, onkologa a radiologa. Možnosti léčby jsou závislé na stadiu nemoci, celkovém stavu pacienta a také molekulární charakteristice nádoru. V rámci předoperační péče se léčebné postupy u karcinomu konečníku mírně liší od léčby karcinomu tlustého střeva. V případě metastatického KRK jsou možnosti léčby jednotné, použití kombinace chirurgické a cílené systémové léčby. Každá léčebná modalita KRK je zatížena rizikem komplikací. Proto je nezbytné s každým pacientem probrat prospěch a rizika navrhované léčby. Prezентujeme dvě kazuistiky pacientů s KRK, u kterých léčba vedla k dosažení remise i za cenu významných komplikací.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, chirurgická léčba, radioterapie, chemoterapie.

Complications of colorectal cancer treatment

Treatment of colorectal cancer (CRC) requires a multidisciplinary approach involving a gastroenterologist, surgeon, pathologist, oncologist and a radiologist. Treatment options depend on the stage of the disease, the overall condition of the patient and the molecular characteristics of the tumor. In the context of preoperative care, treatment procedures for cancer of the rectum is slightly different from the treatment of the colon cancer. In the case of metastatic CRC, there are unified treatment options, using a combination of surgical and targeted systemic therapy. Each treatment modality is at risk of complications. Therefore it is necessary to discuss the benefits and risks of the proposed treatment with each patient. We are presenting two cases of patients with CRC, where the treatment led to a remission, even at the cost of significant complications.

Key words: colorectal cancer, surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy.

Epidemiologie

V roce 2012 byla celosvětová roční incidence KRK odhadována na 1,4 milionů (1). V Evropě představuje druhé nejčastější zhoubné onemocnění u obou pohlaví, hned za karcinomem plic u mužů a karcinomem prsu u žen. Česká republika (ČR) zaujímá v Evropě přední místa ve výskytu a mortalitě KRK. Díky Národnímu screeningu KRK došlo v Evropských statistikách k posunu ČR na 6. místo, respektive 7. místo v incidenci a mortalitě KRK. Ročně se v ČR diagnostikuje kolem 8 000 nových případů KRK a zhruba 3 700 pacientů na toto onemocnění zemře (2). Nejčastější věk pacienta v době diagnózy se pohybuje v rozmezí 65–75 let.

Formy kolorektálního karcinomu

Mezi nejčastější formy KRK patří sporadický karcinom, který tvoří 75–80 % případů. Jeho hlavním rizikovým faktorem je věk nad 50 let. Mezi další rizikové faktory patří zejména konzumace červeného masa (hovězí a vepřové maso), alkoholu a obezita. Familiární forma KRK představuje kolem 15–20 % nádorů a je definována přítomností KRK u příbuzných 1. stupně, kde nejsou splněna kritéria pro hereditární syndromy. Přibližně 4–5 % nádorů tvoří hereditární, genetické syndromy, mezi které patří nejčastěji familiární adenomová polypóza (FAP) a hereditární non-polypózní kolorektální karcinom (HNPCC). Nespecifické střevní záněty (ulcerózní

kolitida a Crohnova nemoc) jsou také asociovány s vyšším rizikem KRK a tvoří 1 % všech nádorů kolorekta.

Prognóza

Jak prognóza, tak i léčba onemocnění závisí na stadiu KRK v době diagnózy. Pokročilost nádoru (staging) se nejčastěji hodnotí dle TNM klasifikace (tabulka 1). Na základě této klasifikace rozlišujeme 4 stadia onemocnění (tabulka 2). Pro každé stadium byly stanoveny statistické modely pro predikci odpovědi na léčbu a prognózu přežití. Pětileté přežití pro stadium I (poškození sliznice, submukózy a muscularis propria) se pohybuje kolem 90 %, u stadia II (průnik všemi vrstvami střevní stěny) 72–84 %, stadia III (poškození regio-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D., miroslav.zavoral@uvn.cz

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(1): 41–47

Článek přijat redakcí: 2. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 2. 9. 2015

Tab. 1. Klasifikační systém TNM (upraveno podle 20)

T = tumor (Tis = karcinom in situ, T1 = submukóza, T2 = muscularis propria, T3 = subseróza, perikolické či perirektální tkáň, T4a = viscerální peritoneum, T4b = jiné orgány nebo struktury)
N = postižení regionálních lymfatických uzlin (N0 = bez postižení LU, N1a = 1 regionální uzlina, N1b = 2–3 regionální uzliny, N1c = satelity bez regionálních uzlin, N2a = 4–6 regionálních LU, N2b = 7 a více regionálních LU, Nx = nejištěné množství postižených uzlin – vyšetřeno méně než 12 LU z resekátu střeva)
M = vzdálené metastázy (M0 = bez vzdálených metastáz, M1a = 1 orgán, M1b = více než 1 orgán, peritoneum)

Tab. 2. Stadia nádorového onemocnění

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0	M0
Stadium IIa	T3	N0	M0
Stadium IIb	T4a	N0	M0
Stadium IIc	T4b	N0	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 IVa	jakékoli T	jakékoli N	M1a
Stadium IVb	jakékoli T	jakékoli N	M1b

nálních lymfatických uzlin) 52–83 % a u stadia IV (vzdálené metastázy) kolem 6–8 % (3).

Diagnostika

Z objektivních vyšetřovacích metod patří mezi zlatý standard diagnostiky KRK endoskopické vyšetření konečníku a celého tračníku flexibilním kolonoskopem. V případě inkompletního endoskopického vyšetření (stenóza, ostrý ohyb, velké divertikly) se doporučuje vyšetření virtuální CT kolografií. Při nález KRK se provádí celkové zhodnocení stadia onemocnění (stagingu) a histologický stupeň diferenciace (grading). Základním nástrojem stagingu je provedení CT břicha a malé pánve s parenterální aplikací kontrastní látky. Klinický přínos rutinního provádění CT hrudníku je kontroverzní a jeho použití se dle Evropské onkologické společnosti (ESMO) nedoporučuje (4). Hlavním problémem je častý nález neurčitých plicních lézí (10–30 %), které jsou jen zřídka maligní. Dle některých studií nebyla prokázána prospěšnost předoperačního stagingu hrudníku pomocí CT u pacientů bez jaterních metastáz a při negativním nález na prvotním rtg hrudníku (5). Stejně tak rutinní použití pozitronové emisní tomografie (PET) v době diagnózy není doporučováno vzhledem k minimálnímu ovlivnění léčby ve většině případů (6). Při podezření na jaterní

metastázy se doporučuje provedení magnetické rezonance eventuálně ultrazvukové vyšetření s kontrastní látkou (CEUS). Předoperační hodnocení onkomarkeru karcinoembryonálního antigen (CEA) v séru je užitečné pro pooperační dispenzarizaci pacientů, nebo pro hodnocení léčebné odpovědi metastazujícího onemocnění. Hladina CEA může mít prognostický význam v předoperačním období (hodnota > 5 µg/l predikuje horší prognózu) (7). Nezbytnou součástí vyšetření je stanovení molekulární charakteristiky nádoru (stav onkogenů *RAS*, *BRAF*), které predikují odpověď na biologickou terapii v případě metastazujícího karcinomu. U všech karcinomů konečníku je nezbytné doplnění magnetické rezonance malé pánve (MRI), které přesně určí lokalizaci nádoru, jeho délku a vztah k okolním strukturám. Endosonografie konečníku (EUS) a MRI mají podobnou přesnost v diferenciaci mezi tumory T2 a T3, s výjimkou T1 tumorů, kde je EUS preferovanou metodou.

Terapie

Léčba pacientů s karcinomem tračníku

Nejlepších výsledků v léčbě KRK lze dosáhnout pouze multimodální léčbou, na níž se

podílí gastroenterolog, chirurg, onkolog, radiolog a radiační onkolog. V případě kompletní en bloc endoskopické resekce časného KRK T1 s příznivými histologickými a endoskopickými parametry není nutná další chirurgická či onkologická léčba. U pacientů s pokročilým KRK, avšak bez metastáz (M0, klinické stadia I–III), je doporučována primární chirurgická terapie a event. následná adjuvantní chemoterapie. Cílem chirurgické léčby je dosažení kompletní resekce (R0). U pacientů s přítomností metastáz (M1, klinické stadium IV) závisí další postup na resekabilitě tumoru. V případě neresekabilního nádoru nebo metastázy je indikována systémová paliativní chemobioterapie v závislosti na performance statusu pacienta. Při dobré odpovědi na léčbu lze dosáhnout sekundární resekability onemocnění. Výjimku představují komplikace KRK, mezi které patří krvácení s anemizací, obstrukce anebo perforace střeva. V těchto případech se provádí paliativní chirurgický výkon. V případě stenóz nebo krvácení se v poslední době dostávají do popředí minimálně invazivní výkony, jakými jsou stenty nebo endovaskulární embolizace spádových cév. Radikální chirurgická resekce střeva se provádí vždy spolu s úplným odstraněním přilehlého mezokolona a spádových lymfatických uzlin. U nádorů kolona by vzdálenost resekční linie neměla být menší než 5 cm od tumoru. U tumorů lokalizovaných na rozhraní povodí dvou nutričních tepen jsou indikované rozšířené resekce až subtotální kolektomie. Lymfadenektomie má význam jednak prognostický, jednak snižuje riziko lokální recidivy. Doporučeno je vyšetření minimálně 12 uzlin. Cílem adjuvantní chemoterapie je odstranění ev. mikrometastáz tumoru a snížení rizika relapsu a úmrtí na KRK. Adjuvantní chemoterapie je vždy indikována pro pacienty v klinickém stadiu III (všechna T, N1–2) a pacienty klinického stadia II (T3–T4, N0) s vysokým rizikem. Mezi vysokorizikové faktory patří tumory málo diferencované, přítomnost venózních embolů, lymfatického a perineurálního šíření v resekátu, vyšetření méně než 12 uzlin, perforace, nebo pozitivní či nejistá resekční linie.

Léčba pacientů s karcinomem rekta

Časná stadia (T1–T2, N0) mají dobrou prognózu a jsou řešitelná chirurgickou resekcí. V současnosti jsou preferované miniinvazivní metody, laparoskopické a roboticky asistované operace,

kteří jsou bezpečné a onkologicky dostatečně radikální. Pokročilá stadia (T3-T4, N+) vyžadují vždy neoadjuvantní onkologickou léčbu. Bylo zjištěno, že po neoadjuvantní chemoradioterapii dochází v porovnání se samotnou radioterapií častěji k regresi nádoru, zvyšuje se procento kurativních resekcí a snižuje se také četnost lokálních recidiv. Díky neoadjuvantnímu podání dochází také k vyššímu počtu sfinkter zachovávajících operací. Radioterapie je indikována u karcinomů, jejichž proximální hranice je podle kolonoskopického vyšetření maximálně ve vzdálenosti 25 cm od anu. Standardní radioterapie představuje ozařování jedenkrát denně 5krát v týdnu v dávce 1,8–2 Gy v jednotlivé frakci. Léčba probíhá po dobu 4,5–5 týdnů do celkové ložiskové dávky 44–45 Gy na oblast malé pánve. Samotný chirurgický výkon by měl být proveden v odstupu 4–6 týdnů po ukončení radioterapie, kdy je efekt radioterapie na nádorovou tkáň maximální (8).

Adjuvantní chemoterapie a biologická léčba

V adjuvanci je obvykle podávána chemoterapie s fluorouracilem (5-FU) v kombinaci s leucovorinem (režim FUFA) v tzv. Mayo režimu, kdy je chemoterapie podávána pět dnů po sobě s opakováním každé čtyři týdny. V posledních letech je preferováno dvoudenní kontinuální podání 5-FU v režimu podle de Gramonta s opakováním každé dva týdny. Účinnost chemoterapie s kontinuálně aplikovaným 5-FU zvyšuje oxaliplatinu přidanou do kombinace (režim FOLFOX), dochází však také ke zvýšení toxicity léčby. 5-FU lze nahradit perorálním kapecitabinem v monoterapii nebo v kombinaci s oxaliplatinou (režimXELOX). Adjuvantní léčba by měla být zahájena po zhojení co nejdříve, obvykle do 3–6 týdnů od operace a většinou trvá 4–6 měsíců. Cílená biologická léčba je rezervována pro metastatický kolorektální karcinom, kdy se používá v kombinaci s adjuvantní chemoterapií. Využívají se inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumab nebo inhibitory epidermálního růstového faktoru (EGFR) cetuximab a panitumumab. Důležitou roli při volbě konkrétního režimu léčby hraje stav rodiny onkogenů *RAS*, což je prediktivní faktor pro léčbu inhibitory EGFR. Proto se rutinně provádí testování přítomnosti mutace genu *K-ras*, která predikuje špatnou odpověď na biologickou terapii cetuximabem a panitumumabem.

Komplikace kolorektálního karcinomu – předléčebné

Přibližně 20 % kolorektálního karcinomu je v době diagnózy ve stadiu IV a podobné procento případů je spojeno s výskytem komplikací, jakými jsou obstrukce, perforace a krvácení. Prognóza pacientů s komplikovaným KRK je nepříznivá, provází ji vysoká mortalita (15–20 %) a morbidita (40–50 %) (9). Děje se tak nejen z důvodu rizikového chirurgického výkonu, ale také v souvislosti se špatným celkovým stavem pacientů v době diagnózy. Většina případů komplikovaných KRK se vyskytuje u starších polymorbidních nemocných. Jedná se zejména o přidruženou podvýživu a minerálovou dysbalanci, které často vedou ke zhoršení základního onemocnění, jakými jsou srdeční a plicní onemocnění nebo diabetes mellitus. Kromě celkového stavu pacienta závisí prognóza komplikovaného KRK také na lokalizaci nádoru a jeho rozsahu. Je známo, že obstrukce a perforace je častá zejména v distálním tlustém střevě. Pokročilé stadium tumoru je naproti lokalizaci tumoru spojeno častěji se špatnou prognózou. Obecně lze říct, že mezi nepříznivé prediktivní faktory komplikovaného KRK patří komorbidita, pokročilý věk a pokročilé nádorové stadium.

Obstrukce

Léčba obstrukčního KRK se odvíjí od lokalizace nádoru. V případě pravostranného obstrukčního KRK se doporučuje chirurgická resekce s ileo-kolickou anastomózou eventuelně s formací ileostomie (10). Názory na léčbu distálního obstrukčního KRK nejsou jednotné. Existují různé kurativní nebo paliativní chirurgické a endoskopické metody v závislosti na celkovém stavu pacienta a pokročilosti nádoru. Patří mezi ně vícetupňové chirurgické výkony, paliativní kolostomie, bypassové operace nebo endoskopická implantace samoexpandabilních metalických stentů. Stenty je možné použít jako definitivní paliativní léčbu, nebo jako přemostující léčbu k následnému chirurgickému výkonu. I když existuje řada studií s používáním kolorektálních stentů, stále chybí velké kontrolované randomizované studie. Použití těchto stentů by mělo být omezeno na konkrétní klinické situace, jako jsou přemostující řešení před brzkým chirurgickým výkonem u vysoce rizikových pacientů anebo definitivní paliativní řešení u pacientů

s neresekabilním KRK, kteří nejsou vhodní pro chemoterapii. Nevýhodou těchto stentů je častý výskyt komplikací, které omezují jejich dlouhodobou efektivitu. Mezi tyto komplikace patří zejména migrace nebo obstrukce stentu, eventuálně perforace v místě stentu. Kromě stentů může být použita k paliativní terapii neúplné kolorektální obstrukce laserová ablace. Laserová ablace je účinná při obnově střevní průchodnosti v 88–97 % procentech pacientů s obstrukčními symptomy (11). Nicméně většina pacientů vyžaduje opakované intervence s vyšším rizikem perforace.

Perforace

Perforace KRK je naproti obstrukci méně častá, udává se s výskytem kolem 2–9 % (12). Perforace se obvykle vyskytuje v místě tumoru nebo v jeho blízkosti z důvodu nekrózy střevní stěny či zánětlivé reakce. Kromě toho může být perforace také proximálně od nádorové léze v důsledku dilatace střeva a ischemie. Dle některých autorů je perforace proximálně od nádorové léze spojená s horší prognózou, než perforace v místě nádoru (13). Obecně je spontánní perforace KRK spojena s horší prognózou z důvodu pooperační sepse a pokročilosti nádorového onemocnění. Možnosti léčby u pacientů s nádorovou perforací závisí na celkovém stavu pacienta a rozsahu peritonitidy. V případě lokalizované peritonitidy a dobrém celkovém stavu pacienta se provádí resekce nádoru s primární anastomózou. V případě difúzní peritonitidy u polymorbidního pacienta se provádí resekce s formací kolostomie.

Krvácení

V případě krvácení nádoru s anemizací je základní léčbou chirurgická terapie. V případě nemožnosti chirurgického řešení z důvodů špatného celkového stavu pacienta se provádí selektivní embolizace anebo laserová ablace či elektrokoagulace nádoru. Mezi další alternativní možnosti patří paliativní radiační terapie.

Lokálně pokročilý karcinom

Přibližně 10–15 % pacientů s KRK má pokročilou invazi nádoru do přilehlých orgánových struktur (14). Jedná se zejména o infiltraci močového měchýře, prostaty, dělohy, adnex ale i křížové kosti. Jedinou kurativní možností je en bloc pelvická exenterace, nevylučuje ani

resekci části křížové kosti s následnou adjuvantní onkologickou léčbou. Tato rozsáhlá operace je zatížena rizikem velkých perioperačních krvetných ztrát a vysokou pooperační morbiditou (30–45 %) i letalitou (5–10 %) (15).

Komplikace kolorektálního karcinomu – způsobené léčbou

Obecně rozlišujeme časné a pozdní léčebné komplikace. Patří mezi ně komplikace související s chirurgickou léčbou, radioterapií a onkologickou léčbou.

Chirurgické komplikace

Komplikace po chirurgickém výkonu pro KRK jsou udávány mezi 10–20 % operovaných (16). Mezi nejzávažnější časné komplikace patří **dehiscence anastomózy**. Může se jednat o lokalizovaný problém nepostihující většinu část obvodu anastomózy ohraničený na malou pánev (leak), ale i o kompletní dehiscenci anastomózy s rozvojem peritonitidy. Tyto komplikace vyplývají buď ze špatné technicky provedeného spojení (vznikají většinou do 48 hodin od operace) či častěji ze špatného hojení anastomózy. To se projeví obvykle mezi 4. až 6. pooperačním dnem, u velmi nízkých resekcí konečníku s anastomózou i později. Největší riziko komplikací je u nízké resekce rekta s kolorektální anastomózou. Obávanou pozdní komplikací leaku po nízké přední resekci rekta je **syndrom presakrálního sinu**. Jedná se o pozdní komplikaci defektu v anastomóze, která je obtížně léčitelná a často vede k trvalé kolostomii. Příčiny vzniku dehiscence anastomózy jsou multifaktoriální a lze ji do určité míry předcházet. Mezi rizikové faktory patří ischemie střeva v oblasti šicí linie, nadměrné napětí v anastomóze, přítomnost lokální sepse. Mezi další rizikové faktory patří věk pacienta nad 80 let, nedobrá nutriční stav pacienta s anémií a koexistujícími chorobami, nebo neoadjuvantní chemoradioterapie. Obecně se doporučuje operační řešení po ukončení adjuvantní terapie v odstupu 6–8 týdnů. Terapeutické možnosti mohou být různé dle stupně závažnosti. U drobných lézí, bez šíření mimo malou pánev, jsou možné transrektální zákroky, jako je drenáž buď spádem nebo pomocí podtlakových houbiček (Endosponge) (17). U větší dehiscence se provádí operační revize a vyvedení protektivní stomie s laváží a drenáží dutiny břišní s rekonstrukcí původní anastomózy, nebo v případě

kompletní dehiscence se provádí úplné zrušení původní anastomózy a převedení na výkon dle Hartmanna. Kromě poruchy hojení anastomózy patří mezi časné chirurgické komplikace **ranné infekce** s možnou poruchou hojení laparotomie či krvácení. Mezi rizikové faktory chirurgických infekcí patří kouření, diabetes mellitus a snížený nutriční stav pacienta. Samozřejmě zde platí dodržování důsledné hygieny operační rány, dostatečná nutriční podpora pacienta a při prvních známkách infekce antibiotická terapie dle citlivosti. U lokálně pokročilých inoperabilních karcinomů se setkáváme také s formací vysoké stomie, která je spojena se vznikem **syndromu krátkého střeva**. Onemocnění je charakterizováno hubnutím, malnutricí, průjmami a malabsorpcí. Vyžaduje komplexní léčbu ve spolupráci gastroenterologa, nutricionisty a chirurga. Základem je substituce vitaminů a adekvátní náhrada ztrát tekutin a minerálů stomií. Důležitá je suprese produkce kyseliny chlorovodíkové v parietálních buňkách žaludku pomocí inhibitorů protonové pumpy, tlumení motility a střevní sekrece (somatostatin, loperamid, cholestyramin). Mezi pozdní komplikace chirurgických výkonů patří nejčastěji ventrální nebo parastomální **břišní kýla** a iritační dermatitida kolem stomie. Nejčastějšími příčinami **iritační peristomické dermatitidy** jsou dlouhá doba nošení stomické pomůcky, velký otvor podložky, nesprávné přiložení jímacího sáčku. V zájmu prevence iritační dermatitidy je nutné přizpůsobit stomii velikosti a tvaru otvoru podložky. Dále je důležité používání podložek z hygroskopických ochranných látek a ochranné destičky do zahojení kůže. **Recidiva KRK** se vyskytuje přibližně u 10–12 % pacientů, kteří podstoupili R0 resekci (18). Mezi rizikové faktory časné recidivy KRK patří pokročilý nádor T3 a T4, špatně diferencované a lokalizované v hepatální nebo lienální flexuře.

Postradiační komplikace

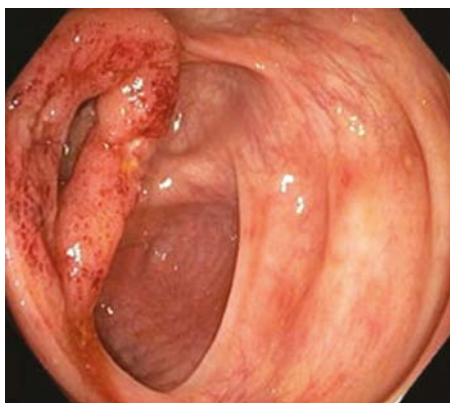
Vedlejší účinky radioterapie vyplývají z porážení a poškození sliznice střeva a močového měchýře ionizujícím zářením. Podstatou časných komplikací je indukce slizničního zánětu, při pozdních komplikacích dochází zejména k vazivové přestavbě okolních tkání. Mezi časné postradiační komplikace patří zejména **postradiační kolitida a cystitida**. Jsou charakterizované častým bolestivým nucením na stolicí (tenesmy) a průjmem s příměsí hlenů a krve. Potížemi ze strany

močového traktu jsou časté imperativní močení a dysurie. První příznaky pacient pociťuje během druhého týdne radioterapie a symptomy vrcholí kolem 4 až 5 týdne. V době radioterapie se doporučuje dostatečný příjem tekutin (2,5–3 litry denně) a bezezbytková strava. Základní prevencí vzniku postradiačních komplikací je používání specifických technik s modulovanou intenzitou radiačního záření, které minimalizují dávky záření do okolí konečníku při maximalizaci dávky cíleného na nádor. Mezi rizikové faktory radiační enterokolitidy patří snížená střevní motilita a faktory, které k ní vedou. Jedná se například o pacienty po břišních či pánevních operacích, anebo stavy po opakovaných pánevních zánětech, kdy následné srůsty způsobují horší střevní motilitu. Konkomitantní chemoradioterapie také zvyšuje riziko radiační enterokolitidy. Pokusy s profylaktickou terapií v rámci prevence (např. užívání amifostinu nebo sukralfátu) neměly požadovaný efekt a proto nejsou doporučované. Terapie je symptomatická, využívají se analgetika, v případě trávících obtíží obstipancia (Reasec, Imodium) a mikroklyzmata s 5-aminosalicylovou kyselinou nebo sukralfátem. Kromě gastrointestinálních a urologických komplikací se vyskytují také **akutní kožní reakce**, které se projevují erytémem a u některých nemocných i suchou či vlhkou deskvamací kůže nejčastěji v rýze intergluteální. Obecně se jako prevence kožních postradiačních komplikací doporučuje udržovat oblasti ozařování suché a čisté, pravidelné mytí vlažnou vodou a jemným mýdlem (syntetická mýdla jsou preferovaná), používání neparfémovaných hydratačních krémů na vodní bázi, bez lanolínu, nošení volného oblečení k zabránění kožního tření a vyhýbaní se produktům z kukuřičného škrobu nebo dětského pudru. Jako terapie se používají topické kortikoidy. **Chronické postradiační komplikace** zahrnují chronickou postradiační kolitidu, která se typicky vyvine mezi 18 měsíci až 6 roky po ukončení radioterapie. Projevuje se postprandiální bolestivostí břicha, intermitentními poruchami pasáže, průjmem a malabsorpcí. V závažnějších případech se může vyvinout stenóza střeva, píštěl či perforace. U mladších žen dochází k menopauze následkem ozáření vaječníků, u mužů může dojít k azoospermii (19).

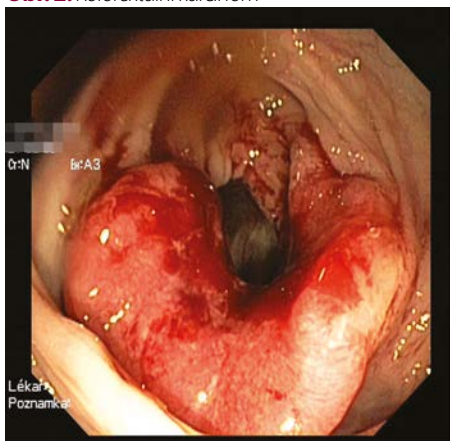
Komplikace onkologické léčby

Podání chemoterapie je spojeno s možnými nežádoucími účinky léčby, které mohou v ně-

Obr. 1. Crohnova choroba Bauhinské chlopně



Obr. 2. Kolorektální karcinom



Obr. 3. Ulcerózní kolitida



kterých případech výrazně alterovat celkový stav pacienta. Ve III. klinickém stadiu je adjuvantní terapie standardním postupem a její případné nepodání by mělo být v dokumentaci pacienta jasně zdůvodněno. Mezi časté nežádoucí účinky chemoterapie patří **nauzea, zvracení a nechutenství**. Obecně jsou ženy náchylnější k těmto nežádoucím účinkům než muži. Nedoporučuje se s podáváním antiemetik vyčkávat, protože hrozí riziko dehydratace a následné nefrotoxicity. Preventivně lze používat antiemetika na podkladě antagonistů 5-HT₃ (5 – hydroxytryptamin) receptorů serotoninu (ondansetrony), antagonistů dopaminu a kortikoidů (dexametason, prednisolon), eventuálně kombinace těchto skupin. **Flebitida** je nejběžnější a nejčastější komplikací probíhající

chemoterapie. Vzniká při aplikaci chemoterapeutika do periferní žíly. Proto je pro dlouhodobou aplikaci chemoterapeutik využíván centrální žilní port zavedený nejčastěji do podklíčkové žíly. Cytostatika mohou způsobit **útlum krvetvorby v kostní dřeni**. Výskyt a závažnost myelotoxicity se odvíjí od dávky, kombinací látek a režimu. Manifestace poškození hemopoetických dřevých buněk indukované chemoterapií může být febrilní neutropenie, trombocytopenie a anémie.

Febrilní neutropenie je definována jako zvýšení teploty nad 38 °C při absolutním počtu neutrofilů < 500/μL. Vývoji těžké neutropenie a febrilní neutropenie mohou zabránit hematopoetické růstové faktory. Primární profylaxe těmito faktory se používá ve speciálních situacích, kdy je redukována rezerva kostní dřene díky radioterapii nebo v případě imunosuprese u pacienta staršího než 65 let. Sekundární profylaxe růstovými faktory se používá v případech, kdy infekce v dalším léčebném cyklu by mohla vést k úmrtí pacienta, nebo k redukci účinných dávek chemoterapie. Léčba febrilní neutropenie spočívá v podávání širokospektrálních antibiotik, antimykotik, hematopoetických růstových faktorů a podpůrné antipyretické a hydratační léčby na jednotkách intenzivní péče hematologického oddělení. Těžká a prolongovaná **trombocytopenie** je vzácná. Vedle redukce intenzity chemoterapie jsou jen omezené možnosti k prevenci trombocytopenie. Je proto nutné předcházet komplikacím, které z trombocytopenie plynou, jakými jsou krvácení. V praxi se používají profylaktické transfuze trombocytů destiček. Před chirurgickým zákrokem se doporučuje hladina trombocytů kolem 50 000/μL. V případě **anémie** se doporučuje podávání krevních transfuzí při poklesu hemoglobinu pod 80g/L eventuálně při známkách anemického syndromu (dušnost, únava, vertigo, palpitace, letargie). Dlouhodobé podávání krevních derivátů není optimální, a proto by měla být v takovém případě zvažována léčba erytropoetinem. Poměrně častou komplikací je poškození sliznic trávicího ústrojí – **mukozitidy** (tvorba aft v ústní dutině, mykotická ezofagitida, průjem). V prevenci orálních komplikací se doporučuje pečlivá sanace chrupu a hygiena dutiny ústní. V terapii orální mukozitidy se používají analgetika, antibiotika a antimykotika, v případě ezofagitidy také inhibitory protonové pumpy. Dalším častým nežádoucím účinkem chemoterapie jsou **kožní projevy**. Může docházet k zarudnutí kůže dlaní a plosk

nouhou, tzv. syndrom ruka-noha. Monoklonální protilátky používané v cílené biologické léčbě mají nejčastěji za následek výsev vyrážky v obličeji a na horní části hrudníku, špatně se hojící drobná poranění konečků prstů. V prevenci se doporučuje zvlhčování suchých oblastí těla a minimalizace slunečního záření. V terapii se obvykle používá topická antibiotická léčba, doplněna obklady fyziologickým roztokem, eventuálně se přidávají orální tetracykliny při superinfekci zlatým stafylokokem a orální antihistaminika k zamezení pruritu. Dlouhodobé používání topických kortikoidů se nedoporučuje.

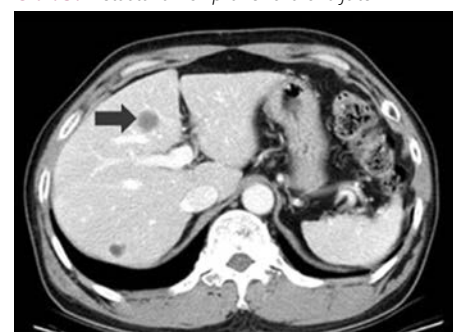
Kolorektální karcinom céka v terénu Crohnovy choroby s nutností exenterace malé pánve (kazuistika 1)

Pacient, 62 let, se známou Crohnovou chorobou s endoluminálním postižením terminálního ilea a céka v trvání 7 let, podstoupil v červnu 2009 CT břicha s kontrastní látkou pro recidivující uroinfekce. Na základě zobrazovacího vyšetření byl popsán rozsáhlý (10×5 cm) zánětlivý pseudotumor v oblasti terminálního ilea komprimující stěnu močového měchýře se suspektní enterovesikální píštělí. Kolonoskopie prokázala zánětlivou stenózu v ileocekální oblasti neprostupnou pro diagnostický endoskop. Histologie potvrdila floridní zánětlivé změny. Byla doplněna MR enteroklyza s verifikací enterovesikální píštěle. Na základě výše uvedených nálezů byl pacient

Obr. 4. Metastáza levého laloku plic



Obr. 5. Metastáza v S4 pravého laloku jater



Obr. 6. Presakrální absces při dehiscenci anastomózy po nízké přední resekcí rekta



indikován k ileocekální resekcí v říjnu 2009. Již peroperačně bylo vysloveno podezření na malignitu v terénu těžkých zánětlivých změn s prorůstáním do močového měchýře. Peroperační biopsie prokázala přítomnost adenokarcinomu. S ohledem na rozsáhlý peroperační nález, byla v první době provedena ileocekální resekcí s formací ileostomie. Z resektátu byl patologem popsán málo diferencovaný adenokarcinom. Ve druhé době v listopadu 2009 byla posléze provedena exenterace pánve, pravostranná hemikolektomie s ileotransversoanastomózou a cystektomie s derivací moči podle Brickerova (uretero-ileostomie) včetně lymfadenektomie. Patologem byl popsán málo diferencovaný adenokarcinom pT4 pN0(50) M0, byla potvrzena R0 resekcí. Na základě patologického nálezu nebyla onkologem indikována adjuvantní chemoterapie. Pooperační průběh byl nekomplikovaný. V červenci 2010 bylo provedeno úspěšné zanoření ileostomie a reimplantace močovodu vpravo s trvalou uretero-ileostomií. Pacient je v současnosti bez významných obtíží a je pravidelně dispenzarizován na onkologii, urologii a gastroenterologii. Při poslední kontrole v květnu 2015 je pacient v remisi, onkomarkery, endoskopické vyšetření a CT vyšetření v současnosti neprokazují žádné známky recidivy či generalizace onemocnění.

Diskuze

Zvýšené riziko KRK v terénu ulcerózní kolitidy (UC) je známo již od poloviny 20. století, kdežto u Crohnovy nemoci (CN) bylo popsáno až o 40 let později. Celkově tvoří přibližně 1 % všech KRK. Manifestace KRK při idiopatických střevních zánětech (IBD) probíhá dříve než u sporadického KRK. Při UC je kumulativní riziko za 20 let trvání choroby 8,3 % a za 30 let 18,4 %. Celkové riziko KRK u CN je 2,5 %, ale liší se výrazně podle loka-

lizace (terminální ileum 1,0 %; ileocécum 3,2 %; tračník 5,6 %). Na uvedené kazuistice je nutné zdůraznit možné komplikace KRK, v tomto případě prorůstání nádoru do močového měchýře s nutností cystektomie a inkontinentní derivace moči. Je zde vidět důležitost mezioborové spolupráce a skutečnost, že i vzhledem k relativně nízkému výskytu KRK v terénu nespecifických střevních zánětů (IBD) je nutno na tuto možnost pomýšlet a správně pacienty dispenzarizovat. Přiměřený dispenzární program nemocných s IBD vede k časné diagnostice nádorového procesu a úspěšné léčbě.

Chronický presakrální sinus po nízké přední resekcí rekta (kazuistika 2)

49letá pacientka, bez interních komorbidit, byla odeslána v říjnu 2011 k provedení kolonoskopie pro půl roku trvající intermitentní enterorhagie. Kolonoskopicky byl prokázán exulcerovaný miskovitý tumor ve středním rektu vel. 55x45 mm, histologicky se jednalo o středně diferencovaný tubulární adenokarcinom. V rámci stagingu onemocnění bylo provedeno CT hrudníku, břicha a malé pánve, které neprokázalo generalizaci. Onkomarkery byly vstupně negativní. Vzhledem k lokalizaci tumoru podstoupila pacientka MR malé pánve s nálezem tumoru středního rekta infiltrujícího střevní stěnu s invazí do perirektálního tuku. Na základě multioborového onkologicko-chirurgického semináře byla pacientka indikována k nízké přední resekcí rekta bez předchozí neoadjuvantní radioterapie. V listopadu 2011 podstoupila chirurgický výkon bez perioperačních komplikací. Z resektátu byl verifikován středně diferencovaný tubulární adenokarcinom, z 23 lymfatických uzlin byly dvě s nálezem metastázy adenokarcinomu. Patologické TNM stadium bylo pT3pN1, muta-

ce K-ras nebyla prokázána. Pooperační průběh byl charakterizován jen pozvolným nástupem pasáže s křečovitými bolestmi břicha. Břišní drén byl odstraněn 4. pooperační den. Desátý pooperační den došlo k rozvoji teplot a bolestí břicha. Kontrolní CT břicha prokázalo dehiscenci anastomózy s presakrálním abscesem a peritonitidou. Jako vedlejší nález byl zobrazen ileus tenkých klíček i tlustého střeva. Pacientka byla indikována k operační revizi, kdy byla provedena deliberace tenkých klíček, drenáž a toilette presakrální dutiny, re-peritonealizace pánevního dna, transrektální drenáž a pojistná ileostomie. Septický stav pacientky vyžadoval parenterální podávání kombinace antibiotik a katecholaminovou podporu. Postupně došlo ke stabilizaci celkového stavu pacientky s obnovením střevní pasáže. Presakrální dutina byla drénovaná nejprve spádově, posléze aktivním sáním. Během dalšího vývoje bylo provedeno několik rektoskopických kontrol s lokální laváží presakrální dutiny s Betadinem a následně pravidelné zavádění Hyoidinu 1x denně s aktivním sáním. Na zavedené terapii došlo k postupnému zmenšení presakrální dutiny. Pacientka byla propuštěna do domácího ošetřování koncem prosince 2011. Pooperačně pacientka absolvovala 6 cyklů standardní adjuvantní chemoterapie bez komplikací (režim FUFA, fluorouracil v kombinaci s leukovorinem). V červenci 2012 podstoupila elektivně zanoření ileostomie a obnovení střevní kontinuity. Následně při dispenzárním PET/CT vyšetření v říjnu 2012 bylo prokázáno izolované metastatické ložisko jater v S4 velikosti 15 mm a ložisko v levém plicním laloku. Vzhledem k negativnímu K-ras vyšetření byla pacientce nasazena biologická terapie cetuximabem. V listopadu 2012 podstoupila resekcí jaterní metastázy a následně v březnu 2013 také úspěšnou resekcí plicní metastázy. Pacientka byla dále onkologicky dispenzarizována, kontrolní PET/CT vyšetření již neprokázalo další viabilní ložiska. V prosinci 2013 byla opět vyšetřována pro silné bolesti v pravém podbřišku a tenesmy. Byla provedena řada vyšetření (kolonoskopie, PET/CT, MR enteroklyza, MR malé pánve) bez známek recidivy onemocnění. Vedlejším nálezem byl chronický presakrální sinus s rozsáhlými pozánětlivými vazivovými změnami. Vzhledem k nálezům a malé vzdálenosti od anu, byla pacientka indikována k trvalé kolostomii, kterou však rezolutně odmítala. Proto byla zahájena symptomatická

léčba antidiarhoiky, analgetická léčba byla řízená v ambulanci bolesti. Pacientka je nadále dispenzarizována v odborných ambulancích, doposud bez známek recidivy základního onemocnění.

Diskuze

Na uvedené kazuistice lze ukázat jak časné tak i pozdní komplikace léčby kolorektálního karcinomu (KRK). Defekt v anastomóze po nízké přední resekci konečníku (leak) je považován za jednu z nejobávanějších časných pooperačních komplikací. Významně zvyšuje pooperační morbiditu a letalitu, zhoršuje výsledky kurativních resekcí konečníku. Jeho výskyt se odhaduje na 2,5–26 %. Riziko vzniku leaku v anastomóze je podmíněno řadou faktorů, které jsou dány samotným pacientem, způsobem onkologické léčby před vlastní operací, vzdáleností anastomózy od anu a v neposlední řadě také způsobem provedení anastomózy a zkušenostmi daného chirurgického pracoviště. Leak v ana-

stomóze vede často ke vzniku chronického presakrálního sinu. Dlouhé trvání presakrálního sinu je rizikovým faktorem recidivy KRK, tvorby fistul, periureterální fibrózy a infekce okolních tkání. Možností léčby je jednak rekonstrukce nové anastomózy nebo amputace rekta s trvalou kolostomií. V případě metastazujícího KRK je důležité zhodnocení celkového stavu pacienta, zda je schopen agresivního onkologického a chirurgického přístupu s kurativním záměrem. Asi u 50 % nemocných s KRK dojde v průběhu onemocnění k diseminaci se vznikem vzdálených metastáz. Nejčastějším místem vzniku metastáz u KRK jsou játra. Systémová léčba při použití kombinace adjuvantní chemoterapie (oxaliplatin, 5-fluorouracil, kapecitabin) a cílené terapie (cetuximab, bevacizumab, panitumumab) signifikantně prodlužuje celkové přežití pacientů. Jedinou kurativní možností s nadějí pro dlouhodobé víceleté přežití nebo

dosažení úplné remise je chirurgické odstranění metastáz.

Závěr

Léčba kolorektálního karcinomu je zatížená velkým spektrem komplikací. I přes účinný kolorektální screening je stále diagnostikováno kolem 20 % kolorektálních karcinomů v pokročilém IV. stadiu s komplikacemi. Léčba pokročilých onemocnění je zatížená vysokou morbiditou a mortalitou. Chirurgická, radiační a onkologická léčba může zapříčinit i při úspěšné léčbě základního nádoru různé akutní či chronické problémy. S prodlužováním přežití nemocných je čím dál více kladen důraz na prevenci a léčbu těchto nežádoucích účinků. V léčbě kolorektálního karcinomu dochází k neustálému vývoji léčebných postupů a v současnosti lze i u pokročilých onemocnění zlepšit kvalitu života paliativními metodami.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Globocan 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [on-line]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, Žaloudík J, Vyzula R. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. Masarykova univerzita 2007; cit. 2008-12-15.
3. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004; 96: 1420–1425. doi: 10.1093/jnci/djh275.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi64 – vi72, 2013; doi:10.1093/annonc/mdt354.
5. Kim HY, Lee SJ, Lee G, Song L, Kim SA, Kim JY, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Chun HK, Kim YH. Should preoperative chest CT be recommended to all colon cancer patients? Ann Surg. 2014; 259(2): 323–328. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182865080. PubMed PMID: 23426347.
6. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or
7. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathiah M, Mahan M, Pragaatheshwar KD, Pingpank JF, Zeh H, Bartels CJ, Lee KK, Bartlett DL. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. J Natl Cancer Inst. 2011; 103: 689–697.
8. Šlampa P, Petera J. Radiační onkologie. Praha Galén 2007: 153–162.
9. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Truán N, Pire G, Alvarez P. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma. Am. J. Surg. 2005; 190: 376–382.
10. De Salvo GL, Gava C, Pucciarelli S, Lise M. Curative surgery for obstruction from primary left colorectal carcinoma: primary or staged resection? Cochrane Database Syst. Rev. 2, CD002101 (2004).
11. Farouk R, Ratnavel CD, Monson JR, Lee PW. Staged delivery of Nd:YAG laser therapy for palliation of advanced rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1997; 40: 156.
12. Suárez J, Jiménez J, Vera R. Stent or surgery for incurable obstructive Colorectal cancer: an individualized decision. Int. J. Colorectal Dis. 2010; 25: 91–96.
13. Abdelrazeq AS, Scott N, Thorn C. The impact of spontaneous tumour perforation on outcome following colon cancer surgery. Colorectal Dis. 2008; 10: 775–780.
14. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. Br J Surg 2006; 93: 1115.
15. Sjövall A, Granath F, Cedermark B. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. Ann Surg Oncol 2007; 14: 432.
16. Ryska M, Langer D. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. Onkologie, 2013; 7: 179–182.
17. Sirois-Giguere E, Boulanger-Gobeil C, Bouchard A. Transanal Drainage to Treat Anastomotic Leaks After Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Valuable Option. Dis Col Rect, 2013; 56: 586–592.
18. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1029.
19. Kubecová M, Nekolná K, Průcha D. Brachytherapie v léčbě nádorů anu a rekta. Radiační onkologie, sv. 5, 2005; 1: 3–4.
20. Sobin LH. TNM klasifikace zhoubných novotvarů. 7. vydání. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2011: 88–92.