

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Sledování účinnosti a tolerance vybraných inovativních léčivých přípravků
v onkologii

Bc. Petra Stehnová

Diplomová práce

2018

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Petra Stehnová**
Osobní číslo: **Z16193**
Studijní program: **N5341 Ošetřovatelství**
Studijní obor: **Ošetřovatelství ve vybraných klinických oborech**
Název tématu: **Sledování účinnosti a tolerance vybraných inovativních léčivých přípravků v onkologii**
Zadávací katedra: **Katedra ošetřovatelství**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky.
2. Stanovení cílů a metodiky práce.
3. Příprava a realizace výzkumného šetření dle stanové metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: **dle doporučení vedoucího**

Rozsah pracovní zprávy: **50 stran**

Forma zpracování diplomové práce: **tištěná/elektronická**

Seznam odborné literatury:

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ, Jiří VORLÍČEK et al. **Obecná onkologie**. 1.vyd. Praha: Galén, 2011, 394 s. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. BAJČIOVÁ, Viera, Jiří TOMÁŠEK, Jaroslav ŠTĚRBA a kolektiv. **Nádory adolescentů a mladých dospělých**. 1 vyd. Praha: Grada, 2011, 400 s. ISBN 978-80-247-3554-2.
3. BOKEMEYER, Carsten, BONDARENKO, Igor, MAKHSON, Anatoly et al. **Fluorouracil, Leucovorin and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer**. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 Feb 10, 27 (5), p. 663-671
4. DOSTÁLOVÁ, Olga. **Péče o psychiku onkologicky nemocných**. 1 vyd. Praha: Grada, 2016, 168 s. ISBN 978-80-247-5706-3.
5. FUSEK, Martin, Libor VÍTEK, Jaroslav BLAHOŠ jr., Marián HAJDÚCH, Tomáš RUML a kolektiv. **Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe**. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, 224 s. ISBN 978-80-247-3727-0.
6. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ, Hilda VORLÍČKOVÁ a kolektiv. **Klinická onkologie pro sestry**. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012, 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

Vedoucí diplomové práce: **doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.**

Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce: **1. prosince 2016**

Termín odevzdání diplomové práce: **4. května 2018**


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


PhDr. Kateřina Horáčková, DiS.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 2. března 2018

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Chrudimi dne 27.4. 2018

Petra Stehnová

PODĚKOVÁNÍ

Zvláštní poděkování bych chtěla věnovat vedoucímu své práce panu doc. MUDr. Jaroslavovi Vaňáskovi, CSc. za odborné vedení, trvalý zájem, trpělivost a cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

Zároveň bych chtěla poděkovat všem ostatním, kteří se podíleli na realizaci mé výzkumné části, především za jejich ochotu, vstřícnost a poskytnutí informací.

ANOTACE

Diplomová práce je zaměřena na problematiku účinnosti a intolerance léčivých přípravků podávaných u léčby pokročilých nádorů gastrointestinálního traktu, především u kolorektálního karcinomu. Cílem práce je zjištění výskytu toxicity v šesti oblastech, kdy bude sledována toxicita hematologická, gastrointestinální, kožní, neurologická, infekční a alergická. Jedná se o práci teoreticko-průzkumnou. V teoretické části je popsána problematika kolorektálního karcinomu, dále souhrn vybraných inovativních léčiv používaných pro terapii pokročilého stupně kolorektálního karcinomu, úloha sestry při podávání cytostatik a ošetřování případných toxicit vzniklých po vybrané terapii. Poslední kapitola teoretické části se zabývá poznatky z klinických studií, které proběhly v zahraničí. Poznatky jsou získané z tzv. literární rešerše. Výzkumná část zahrnuje šetření pomocí retrospektivní studie ošetrovatelské dokumentace u vybraných respondentů. Výzkumné šetření proběhlo ve zdravotnickém zařízení za pomoci nestandardizovaného dotazníku, výsledky jsou zpracovány v tabulkách, grafech a následně vyhodnoceny.

KLÍČOVÁ SLOVA

kolorektální karcinom, cytostatika, biologická léčba, toxicita, infekční a alergické komplikace

TITLE

Monitoring the efficacy and tolerance of selected innovative medicinal products in oncology

ANNOTATION

The thesis is focused on the issue of efficacy and intolerance of medicinal products administered in the treatment of advanced tumors of the gastrointestinal tract, especially in colorectal carcinoma. The aim of the work is to find evidence of toxicity in six areas where haematological, gastrointestinal, skin, neurological, infectious and allergic toxicity is monitored. This is the theoretical-research work. In the theoretical part is described the issue of colorectal carcinoma, a summary of selected innovative drugs used for advanced colorectal cancer therapy, nurse role in the administration of cytostatics and treatment of potential toxicities after selected therapy. The last chapter of the theoretical part deals with findings from clinical trials that took place abroad. The findings are gained from the so-called literary research. The research section includes research using a retrospective nursing documentation study for selected respondents. The research was carried out in the health facility using a non-standardized questionnaire, the results are processed in tables, charts and subsequently evaluated.

KEYWORDS

colorectal cancer, cytostatics, biological treatment, toxicity, infectious and allergic complications

Obsah

SEZNAM OBRÁZKŮ	10
SEZNAM TABULEK.....	11
SEZNAM ZKRATEK.....	12
ÚVOD	14
CÍLE.....	15
I. TEORETICKÁ ČÁST	16
1 Problematika kolorektálního karcinomu	16
1.1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu	17
1.2 Etiologie kolorektálního karcinomu.....	17
1.2.1 Rizikové faktory.....	20
1.2.2 Protektivní faktory	20
1.3 Symptomatologie kolorektálního karcinomu	20
1.4 Diagnostika kolorektálního karcinomu	21
1.4.1 Základní vyšetřovací metody	21
1.4.2 Laboratorní vyšetření	22
1.4.3 Zobrazovací metody	22
1.4.4 Endoskopické metody	23
1.4.5 Staging	23
1.4.6 Grading.....	24
1.4.7 Typing	24
1.4.8 Specifické biologické vlastnosti.....	25
1.4.9 Klinická klasifikace zhoubných nádorů	25
1.5 Zvláštnosti kolorektálního karcinomu u dětí a mladých lidí.....	26
1.6 Komplikace onemocnění.....	26
1.7 Prevence kolorektálního karcinomu.....	26
1.8 Léčba kolorektálního karcinomu.....	27
1.8.1 Kurativní chirurgická terapie	27
1.8.2 Paliativní chirurgická terapie	28
1.8.3 Radioterapie	29
1.8.4 Adjuvantní chemoterapie	29
1.8.5 Paliativní chemoterapie	30
1.8.6 Terapie karcinomu rekta	31
1.9 Prognóza onemocnění.....	32
1.10 Sledování po ukončené léčbě	32
2 Cytostatická léčba pokročilého kolorektálního karcinomu	33
2.1. Antimetabolity	33

2.1.1 5-fluorouracil.....	33
2.1.2 Kapecitabin	34
2.2 Rostlinné alkaloidy	34
2.2.1 Irinotekan	35
2.3 Platinová cytostatika	35
2.3.1 Oxaliplatina	35
2.4 Antidota a protektiva.....	36
2.4.1 Leukovorin	36
3 Biologická léčba pokročilého kolorektálního karcinomu	37
3.1 Léčebně používané monoklonální protilátky	37
3.1.1 Cetuximab (preparát Erbitux)	37
3.1.2 Panitumumab (preparát Vectibix)	39
3.1.3 Bevacizumab (preparát Avastin).....	40
3.1.4 Regorafenib (preparát Stivarga).....	41
3.1.5 Aflibercept (preparát Zaltrap)	42
4 Úloha sestry při aplikaci léčiv a ošetřování vzniklých toxicit	43
4.1 Práce sestry při aplikaci cytostatik a biologické léčby.....	43
4.2 Úloha sestry při hematologické toxicitě.....	44
4.3 Úloha sestry při gastrointestinální toxicitě.....	44
4.4 Úloha sestry při kožní toxicitě	45
5 Odborná řešerše zahraničních klinických studií.....	46
II. PRAKTICKÁ ČÁST.....	48
6 Cíle průzkumu	48
6.1 Průzkumné otázky	49
6.2 Hypotézy	49
7 Metodika průzkumu	52
7.1 Charakteristika zkoumaného souboru	52
7.2 Průběh průzkumu	52
8 Prezentace výsledků.....	54
8.1 Průzkumný vzorek	54
8.2 Interpretace výsledků z dotazníku.....	61
8.3 Testování hypotéz	89
8.3.1 Testování stanovených hypotéz	89
9 Diskuze.....	107
9.1 Limity průzkumu.....	114
10 ZÁVĚR	115
SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ	117

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Pohlaví respondentů	54
Obrázek 2 Věk respondentů	56
Obrázek 3 Lokalizace nádoru u respondentů	57
Obrázek 4 Typ invazivního vstupu u respondentů.....	58
Obrázek 5 Přežití respondentů po zahájení 1. linie chemoterapie	60
Obrázek 6 Přehled kombinací léčiv podávaných v 1. linii.....	61
Obrázek 7 Přehled kombinací léčiv podávaných ve 2. linii	62
Obrázek 8 Přehled kombinací léčiv podávaných ve 3. linii	63
Obrázek 9 Důvody ukončení léčby jednotlivých linií.....	64
Obrázek 10 Hematologická toxicita po podání léčiva	65
Obrázek 11 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní hematologickou toxicitou	66
Obrázek 12 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní hematologickou toxicitou	67
Obrázek 13 Gastrointestinální toxicita po podání léčiva	69
Obrázek 14 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní gastrointestinální toxicitou	70
Obrázek 15 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní gastrointestinální toxicitou.....	71
Obrázek 16 Kožní toxicita po podání léčiva	73
Obrázek 17 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní kožní toxicitou	74
Obrázek 18 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní kožní toxicitou	75
Obrázek 19 Přehled léčiv ve 3. linii s pozitivní kožní toxicitou	76
Obrázek 20 Neurologická toxicita po podání léčiva	77
Obrázek 21 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní neurologickou toxicitou.....	78
Obrázek 22 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní neurologickou toxicitou	79
Obrázek 23 Infekční komplikace po podání léčiva.....	81
Obrázek 24 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivními infekčními komplikacemi.....	82
Obrázek 25 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivními infekčními komplikacemi	83
Obrázek 26 Alergické reakce po podání léčiva.....	85
Obrázek 27 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivními alergickými reakcemi	86
Obrázek 28 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivními alergickými reakcemi	87

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Přehled četností týkající se pohlaví respondentů	54
Tabulka 2 Přehled četností rozdělující věkové rozložení respondentů	55
Tabulka 3 Popisná statistika věkového rozložení respondentů	55
Tabulka 4 Přehled četností týkající se umístění nádoru v gastrointestinálním traktu	57
Tabulka 5 Přehled četností typu invazivního vstupu	58
Tabulka 6 Přehled četností týkající doby přežití v řádu měsíců po zahájení léčby	59
Tabulka 7 Popisná statistika doby přežití od zahájení léčby	59
Tabulka 8 Přehled četností výskytu hematologické toxicity u cytostatik	90
Tabulka 9 Přehled četností výskytu hematologické toxicity u biologické léčby	90
Tabulka 10 Kontingenční tabulka pro srovnání hematologické toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby	90
Tabulka 11 McNemarův test pro testování H_1	91
Tabulka 12 Přehled četností výskytu gastrointestinální toxicity u cytostatik	92
Tabulka 13 Přehled četností výskytu gastrointestinální toxicity u biologické léčby	93
Tabulka 14 Kontingenční tabulka pro srovnání gastrointestinální toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby	93
Tabulka 15 McNemarův test pro testování H_2	93
Tabulka 16 Přehled četností výskytu kožní toxicity u cytostatik	95
Tabulka 17 Přehled četností výskytu kožní toxicity u biologické léčby	95
Tabulka 18 Kontingenční tabulka pro srovnání kožní toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby	96
Tabulka 19 McNemarův test pro testování H_3	96
Tabulka 20 Přehled četností výskytu neurologické toxicity u léčby oxaliplatinou	98
Tabulka 21 Přehled četností výskytu neurologické toxicity u léčby jinými cytostatiky	99
Tabulka 22 Kontingenční tabulka pro srovnání neurologické toxicity po léčbě oxaliplatinou a jinými cytostatiky	99
Tabulka 23 McNemarův test pro testování H_4	99
Tabulka 24 Přehled četností výskytu infekčních komplikací u cytostatik	101
Tabulka 25 Přehled četností výskytu infekčních komplikací u biologické léčby	102
Tabulka 26 Kontingenční tabulka pro srovnání infekčních komplikací po léčbě cytostatiky a biologické léčby	102
Tabulka 27 McNemarův test pro testování H_5	102
Tabulka 28 Přehled četností výskytu alergických reakcí u cytostatik	104
Tabulka 29 Přehled četností výskytu alergických reakcí u biologické léčby	105
Tabulka 30 Kontingenční tabulka pro srovnání alergických reakcí po léčbě cytostatiky a biologické léčby	105
Tabulka 31 McNemarův test pro testování H_6	106

SEZNAM ZKRATEK

5-FU	5-fluorouracil
APC	adenomatosis polyposis coli
apod.	a podobně
cca	přibližně
CEA	karcinoembryonální antigen
CRP	C-reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
cTNM	předléčebný staging
č.	číslo
ČOS J.E.Purkyně	Česká onkologická společnost J.E. Purkyně
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	epidermální růstový faktor
FAP	familiární adenomatózní polypóza
Folfiri	chemoterapeutický režim irinotekan + leucovorin + 5-fluorouracil
Folfox	chemoterapeutický režim leucovorin + 5-fluorouracil + oxaliplatina
FUFA	chemoterapeutický režim 5-fluorouracil + leucovorin
G 5%	glukóza 5%
HNPCC	hereditární nepolypózní kolorektální karcinom
MR	magnetická rezonance
NaCl 0,9%	fyzilogický roztok 0,9%
např.	například
odst.	odstavec
PET/CT	pozitron emisní tomografie a počítačová tomografie

PET/MR	pozitron emisní tomografie a magnetická rezonance
PICC	periferní implantovaná centrální kanyla
pTNM	pooperační staging
RNA	ribonukleová kyselina
RTG	rentgen
rTNM	staging při recidivě nádoru
s.	strana
Sb.	sbírka
SÚKL	státní ústav pro kontrolu léčiv
tj.	tak jinak
TNM	tumor, nodes, metastasis Classification
TRUS	transrektální ultrasonografie
tzv.	takzvaně
UICC	Union International Contre le Cancer
ÚZIS ČR	ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
VEGF	růstový faktor cévního endotelu
yTNM	staging multimodální léčby

ÚVOD

Pacientů s onkologickým onemocněním v České republice neustále přibývá, v roce 2004 bylo do NOR ČR hlášeno celkem 66 641 případů zhoubných novotvarů a novotvarů in situ, zatímco v roce 2011 počet nově hlášených novotvarů stoupl na 83 581 (ÚZIS, 2018). Nárůst onkologického onemocnění bude podle odhadů Světové zdravotnické organizace v příštích deseti letech až čtyřnásobný (ČOS J.E.Purkyně, 2018). Kolorektální karcinom je v České republice druhým nejčastějším nádorem vyskytující se v populaci. Od roku 1997 měla jeho incidence výrazně stoupavý charakter, v současnosti si od roku 2002 drží každoroční výskyt nových případů v rozmezí 4000-4500 nemocných (ÚZIS, 2018). V rámci prevence onemocnění je důležitá tzv. primární prevence, do které je zahrnut zdravý životní styl, včetně zásad zdravého stravování. Na druhé straně se do prevence sekundární řadí účast ve screeningovém programu, zde se především jedná o kolonoskopii, která prokazatelně snižuje mortalitu. V České republice je rozsah screeningu definován vyhláškou, protože má svůj jistý ekonomický rozměr (Büchler a kol., 2017, s.49-51). Kolorektální karcinom může několik let růst zcela asymptomaticky, proto stále velká skupina obyvatel přichází k lékařům až v pokročilém stadiu onemocnění. Léčba je vždy individuální vzhledem k pokročilosti nálezů a celkovému stavu nemocného. V současnosti je nemocným v pokročilém stadiu onemocnění indikována chemoterapie s cílenou biologickou léčbou. Na základě zahraničních randomizovaných studií, do kterých byly náhodně zařazeny desítky respondentů se tento koncept léčby využívá celosvětově. Americká společnost klinické onkologie propracovala několik fází randomizovaných studií, ze kterých vyšly jednoznačně kladně výsledky týkající se mediánu přežití po proběhlé léčbě. Jedná se především o biologická léčiva cetuximab a bevacizumab, která na jednu stranu oddalují progresi choroby a prodlužují medián přežití, ale na druhou stranu je jejich aplikace spojena s velmi výraznou kožní toxicitou, především v oblasti kůže obličeje a trupu (Bokemeyer, 2009, s.663-671). Pro pacienty je to velmi stresující a skličující nežádoucí příznak, ale dle odborné literatury i na základě výzkumů má prediktivní hodnotu, protože zesiluje působení protinádorového účinku. Léčba většinou probíhá do doby progresu choroby nebo do již nesnesitelné toxicity v kterékoliv oblasti (Bajčiová, 2011, s. 156).

Diplomová práce se věnuje problematice kolorektálního karcinomu, v teoretické části jsou shrnuty poznatky o onemocnění a možnostech jeho léčby, praktická část se věnuje analýze dat, která byla získána metodou kvantitativního výzkumu. Cílem této práce je zjištění výskytu nežádoucích účinků v několika oblastech po kombinované léčbě cytostatik s cílenou léčbou.

CÍLE

Cílem diplomové práce je shrnutí poznatků o kolorektálním karcinomu, především o léčbě jeho pokročilého stadia a na základě výzkumné části vyhodnotit výskyt toxicity po podání vybraných léčivých preparátů v šesti oblastech. Toxicita bude tedy hodnocena v oblasti hematologické, gastrointestinální, kožní a neurologické, dále bude hodnocen výskyt infekčních a alergických komplikací po podání léčiva. Výsledky výzkumu budou porovnány s dostupnou odbornou literaturou či výsledky jiného výzkumu.

1. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů vyskytuje hematologická toxicita po podání vybraných léčiv.
2. Zjistit míru výskytu gastrointestinální toxicity po podání léčiv u sledovaných respondentů.
3. Zjistit do jaké míry se u sledovaných respondentů vyskytuje kožní toxicita po podání vybraných léčiv.
4. Zjistit v jakém zastoupení se u sledovaných respondentů vyskytuje neurologická toxicita po podání vybraných léčiv.
5. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů objevují infekční komplikace spojené s podáním léčivých přípravků.
6. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů vyskytují alergické reakce spojené s bezprostředním podáním léčivých přípravků.

I. TEORETICKÁ ČÁST

Teoretická část je členěna do několika kapitol, v první kapitole se podrobněji pojednává o kolorektálním karcinomu, v dalších dvou kapitolách jsou blíže specifikována léčiva, která jsou používána pro léčbu pokročilého stupně choroby. Následující kapitola je zaměřena na úlohu všeobecné sestry v rámci preventivního ovlivnění či ošetřování již vzniklých toxicit jako následek po vybrané léčbě. V poslední kapitole je ve zkratce popsána zahraniční rešerše týkající se paliativní chemoterapie se současným podáním biologické léčby.

1 Problematika kolorektálního karcinomu

Nádorové bujení může postihnout kterýkoliv orgán a jeho vznik je velmi složitý. Samotný nádor je v literatuře nazýván jako novotvar, tumor, neoplazma a je charakterizován jako místní abnormální a nadměrné bujení tkáňových buněk, bez regulace a koordinace s růstem okolních tkání a do organismu. Mezi nejdůležitější charakteristiku nádorové tkáně patří tzv. biologická aktivita nádoru, neboli jeho povaha. Je dána rychlostí a charakterem růstu, proto jsou rozlišovány nádory benigní a maligní. Maligní nádor roste zpravidla velmi rychle, roste invazivním, destruktivním a infiltračním způsobem vzhledem ke svému okolí. Má schopnost prorůst i do cév lymfatického a krevního systému, kde většinou tvoří svá dceřiná ložiska – metastázy. Celkově má tedy velmi nepříznivý vliv na celý organismus (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 407). Nádorové buňky se od buněk zdravých liší v několika hlavních bodech, k proliferaci nevyžadují růstové faktory okolních buněk, jejich růst není závislý na pevním prostředí, dokážou přerůst okolní buňky, mají snížené adhezivní schopnosti a v neposlední řadě se nekontrolovatelně dělí (Černocho a kolektiv, 2012, s. 15).

Kolorektální karcinom je maligní onemocnění, které vzniká zhoubnou transformací cylindrického epitelu tlustého střeva a konečníku. Toto onemocnění může postihnout všechny úseky tlustého střeva, tj. tračník vzestupný, příčný, sestupný a esovitou kličku (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 71). U 15 % nemocných je postiženo slepé střevo nebo vzestupný tračník, u 10 % tračník příčný, dále u 5 % tračník sestupný, vyšší zastoupení nemocných bývá u esovité kličky – přibližně 25 % a bezesporu nejvyšší postižení bývá u konečníku, asi v 45 % (Büchler a kol., 2017, s.47-48). Kolorektální karcinom se liší nejenom anatomicky, ale i klinicky a biologicky (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s.276).

1.1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Tento typ nádoru patří celosvětově mezi nejčastější nádory vůbec (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s.71). Česká republika patří jednoznačně mezi země, kde se kolorektální karcinom vyskytuje velmi často, u mužů je výskyt v incidenci na prvním místě. Incidence onemocnění stoupá s věkem, maxima dosahuje zhruba v sedmém deceniu (Bajčiová, Tomášek, Šterba a kol., 2011, s. 153). Po kožních nádorech se jedná o nejčastější malignitu v české populaci, ročně je u nás diagnostikováno více než 8000 tisíc nových případů kolorektálního karcinomu a přibližně polovina z nich na toto onemocnění brzy umírá (Büchler a kol., 2017, s.47-48) Z hlubších analýz lze zjistit počáteční nárůst onemocnění u osob kolem 35. roku a pozdější strmý nárůst choroby kolem 50. roku života (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 71). Pokud se jedná přímo o samotný anální karcinom, tak incidence v České republice v roce 2015 byla 181 nemocných na 100 000 obyvatel, mortalita 69 osob na 100 000 obyvatel. Incidence za posledních 20 let stoupla zhruba dvojnásobně, karcinom je 2x častější u žen než u mužů (Büchler a kol., 2017, s.53).

1.2 Etiologie kolorektálního karcinomu

Vlastní příčiny vzniku kolorektálního karcinomu nejsou známy (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 277). Obecně je vznik nádorového onemocnění výsledkem řady genetických a epigenetických změn (Bajčiová, Tomášek, Šterba a kol., 2011, s. 153-154). Geny, které velmi snadno podléhají genetickým změnám a umožňují jejich aktivaci se nazývají protoonkogeny. Pokud dochází ke změně tohoto genu na genové úrovni, jedná se již o onkogen. Onkogeny mají dominantní charakter, vyskytují se ve dvou kopiích a kódují především růstové faktory a jejich receptory. Tyto změny vedou k tvorbě abnormálního proteinu, který následně působí nadměrnou proliferaci buněk (Černoch a kolektiv, 2012, s. 17-18). V karcinogenezi je typická postupná progresse změn sliznic, nejprve od adenomů až po vznik karcinomu (Büchler a kol., 2017, s.47). Existuje mnoho hypotéz, kde jsou detailně popsány postupné změny provázející vývoj z normálního epitelu přes dysplastický epitel, adenom, adenom s těžkou dysplazií a nakonec samotný vznik karcinomu. Tyto hypotézy se zabývají především strukturálními změnami, kdy na druhé straně existují také alternativní cesty vzniku kolorektálního karcinomu, kdy se z tohoto molekulárního hlediska jedná o heterogenní onemocnění. Iniciální změny probíhají v tumor supresorovém genu APC, jehož bílkovina ovlivňuje apoptózu a hraje zásadní roli v poruše regulace buněčné proliferace.

Mutaci genu APC lze prokázat až u 80 % nemocných s adenomy a karcinomy tlustého střeva. V procesech vzniku kolorektálního karcinomu má nemalý význam i řada jiných mutací v onkogenech ras, myc, src, v tumor supresorových genech, reparačních genech a dalších (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 153-154).

Na vzniku kolorektálního karcinomu se bezesporu podílejí hereditární faktory, životní styl a různé vlivy zevního prostředí. Výskyt stoupá s věkem, kde mezi další rizikový faktor patří osobní a rodinná anamnéza karcinomu, přítomnost adenomatózních polypů, nádor prsu, děložního těla či vaječníku (Büchler a kol., 2017, s. 48). Jedním z dalších rizikových faktorů je dříve operovaný karcinom kolon, kdy se jedná o tzv. metachronní multiplicitu (Zeman, Krška et al., 2014, s. 262).

Hereditární kolorektální karcinom

Tento typ zhoubného nádoru je charakteristický tím, že je u něj známa genetická abnormalita vedoucí k jejich vzniku a je dobře diagnostikovatelný, jak u nemocných, tak u jejich příbuzných, kteří jsou nositeli této genetické informace (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 71). Karcinom se podle výskytu a etiopatogeneze dělí na hereditární a sporadický, kdy k hereditárním typům patří hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) a karcinom při rodinné adenomatózní polypóze (FAP). Typ HNPCC tvoří asi 5 % všech kolorektálních karcinomů, zatímco typ FAP asi jenom 1 % (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 154). Tradičně se ve vývoji kolorektálního karcinomu užívá sekvence adenom-karcinom. Sporadická forma se vyvíjí jako následek akumulace získaných somatických mutací v několika genech, frekvence mutací však sama o sobě nemůže vysvětlit celkové množství genetických alterací v tumoru. Proto se v dnešní době především diskutuje o skutečnosti, že prerekvizitou v časně karcinogenezi je destabilizace genomu (Černoch a kolektiv, 2012, s. 35). Další skupina karcinomů zastoupená v populaci přibližně ve 20 % je s familiárním výskytem, ale nepatří k žádné ze zmíněných dvou skupin. Výskyt tohoto onemocnění u příného příbuzného je zde spojen až s dvojnásobným zvýšením rizika (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 154).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Termínem familiárně podmíněné nádory jsou značeny případy, kdy je zřetelně vyšší výskyt nádorů v rodině, ale není přímo prokazatelná genetická informace jako u hereditární skupiny

(Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Pojem familiární značí opakovaný výskyt, většinou způsobený environmentálními faktory (Černoch a kolektiv, 2012, s. 35). Jde o autozomálně dominantně dědičné onemocnění s mutací genu APC, kdy mutace genu mohou až ve 20 % vzniknout i tzv. de novo. Klasické schéma tohoto onemocnění spočívá ve vzniku více než 100 adenomatózních polypů v tlustém střevě. Počet polypů se liší podle věku, obecně je však známo, že první polypy se začínají tvořit přibližně okolo 7 roku života. Ve středním věku má polypy již 95 % postižených osob a riziko vzniku karcinomu se dramaticky zvyšuje. Tento syndrom je také spojen s vyšším rizikem vzniku meduloblastomu, papilárního karcinomu štítné žlázy, karcinomu slinivky břišní a karcinomu žaludku. Pacienti s prokázanou mutací genu APC by měli být řádně dispenzarizováni a každé 2 roky vyšetřeni sigmoideoskopií, v případě záchytu polypů pak dále kolonoskopií. Při vzniku polypů je doporučována preventivní proktokolektomie s ileálním pouchem nebo kolektomie s ileorektální anastomózou. Nebezpečí vzniká v případě ponechání části rekta, je proto nutné pravidelné sledování nemocného vzhledem k vysokému riziku vzniku nádoru v rektální oblasti (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 154-155).

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC)

Zárodečné mutace v prvních dvou genech, MLH1 (chromozom 3p) a MSH2 (chromozom 2p) jsou nejčastější příčinou vzniku HNPCC (Černoch a kolektiv, 2012, s. 37). Toto onemocnění je autozomálně dominantně dědičné, pro něž je typický defekt oprav chybného párování následkem mutací. Tento typ karcinomů tvoří přibližně 5 % u všech nemocných v kolorektální oblasti, kdy jeho typickou vlastností je mladý věk v čase diagnózy. Obvykle mívá nižší klinické stadium v čase diagnózy a tím pádem i nižší výskyt metastáz, prognóza bývá lepší oproti formě sporadické. Polypy mohou být přítomny také, ale oproti FAP je jejich počet výrazně menší. U žen s tímto syndromem stoupá také riziko vzniku karcinomu vaječníku a endometria, menší riziko bývá u karcinomu prsu. Vyšší riziko vzniku jiných nádorů bez ohledu na pohlaví existuje také u karcinomů hepatobiliárního systému, tenkého střeva, močového měchýře, melanomu, kožních nádorů a mozku. Pacienti s prokázaným HNPCC bývají sledováni koloskopicky od 20 let věku nebo o 10-15 let dříve, než vznikl karcinom u přírodního člena rodiny nejčasněji. Jako doplňující vyšetření k samotné kolonoskopii se provádí gynekologické vyšetření, ultrazvuk břicha a gastroscopie (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 155).

1.2.1 Rizikové faktory

K rizikovým faktorům pro vznik kolorektálního karcinomu patří bezesporu vysoká konzumace červeného masa a masných výrobků. Způsoby kuchyňské přípravy masa např. časté grilování a smažení se uvádí také jako rizikové (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 155-156). Jiné způsoby úprav masa jako uzení, pečení, mnohdy s tím spojený vysoký příjem živočišných tuků a uzenin jsou také považovány jako zvyšující riziko vzniku karcinomu. Přepálené tuky jsou látky, které vznikají při rozkladu bílkovin masa za vysokých teplot, např. vznikající při již zmiňovaném uzení (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 279). Významným faktorem je častá konzumace alkoholu, kdy především pro karcinom rektu má významnou roli konzumace piva. Do vyššího rizika jsou zařazeny také osoby s nadváhou a nižší fyzickou aktivitou, která je často spojena se sedavým typem jejich zaměstnání. Prokázaným rizikovým faktorem je kouření. Jsou také určité typy onemocnění střev, které zvyšují riziko vzniku kolorektálního karcinomu, jedná se např. o Crohnovu nemoc a ulcerózní kolitidu (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 155-156). U mužů se také diskutuje o přítomnosti metabolického syndromu (Büchler a kol., 2017, s.48).

1.2.2 Protektivní faktory

Již dlouhá léta se různé malé studie zabývají tradovaným významem vlákniny v prevenci vzniku kolorektálního karcinomu, ale jiné velké studie tuto hypotézu neprokázaly. Ochranný význam může mít také vyšší konzumace ryb, ovoce a zeleniny (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Další protektivní význam mají vitamíny a stopové prvky, především z toho důvodu, že dokáží kancerogeny neutralizovat (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 279). Jiná řada studií se zabývala vztahem rizika kolorektálního karcinomu a užívání kontraceptiv, dle výsledků se snižuje riziko vzniku přibližně na polovinu a tento efekt přetrvává až 10 let po vysazení léčby (Lukáš, Žák a kolektiv, 2007, s. 259). Známý je také vliv antioxidantů z různých zdrojů ovoce a zeleniny, vitamín D₃ a vápník (Jelínek, 2013, s. 26).

1.3 Symptomatologie kolorektálního karcinomu

Symptomatologie obecně závisí na lokalizaci karcinomu a stupni jeho pokročilosti. Růst nádoru bývá velmi často zcela asymptomatický (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Pokročilé tumory často vedou ke ztrátě hmotnosti, malnutrici a anemizaci (Adam,

Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Právě příznak anémie z chronických krevních ztrát často donutí nemocné k návštěvě lékaře, protože se cítí zvýšeně unavení, celkově zesláblí a často udávají i abdominální dyskomfort (Büchler a kol., 2017, s.48) Mezi další obvyklé příznaky patří bolest břicha, krev ve stolici, změny ve vyprazdňování ve smyslu střídání průjmu a zácpy. Tyto příznaky jsou však nespecifické, mohou se vyskytovat i u zcela jiných onemocnění. Jak již bylo zmíněno, náhlý a výrazný úbytek váhy bývá přítomen především již u pokročilého onemocnění, často při generalizaci nemoci (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Hlavními příznaky tumorů rekta je krvácení, přítomnost hlenu ve stolici a bolestivé tenezmy při vyprazdňování. Snižuje se také tonus svěrače v oblasti rekta, a proto se může objevit neočekávaný odchod stolice při odchodu plynu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Samotné bolesti bývají pozdním příznakem a dostavují se většinou až při prorůstání nádoru do sakrální pleteně, což znamená, že nádor je již v inoperabilním stavu (Zeman, Krška et al., 2014, s. 265).

1.4 Diagnostika kolorektálního karcinomu

Diagnostické algoritmy jsou různé a jejich pořadí se může lišit podle aktuálních symptomů. Důležité je mít na paměti skutečnost, že i při negativním výsledku a přetrvávání příznaků u pacienta, je nutné vyšetření nejpozději do 6 měsíců zopakovat (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72).

1.4.1 Základní vyšetřovací metody

Před zahájením diagnostických algoritmů je vhodné zjištění anamnézy, kde se lékař mimo jiné zaměřuje i na rodinný výskyt onemocnění, výskyt polypů či jiných malignit (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Fyzikální vyšetření má také nezastupitelný význam, vyšetřující může nalézt hmatný tumor, nápadná je také kachexie a hepatomegalie (Büchler a kol., 2017, s.48). Z hlediska subjektivních obtíží je důležité zjištění, zda je přítomna enteroragie, porucha pasáže a hmotnostní úbytek (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Mezi základní a zcela běžné vyšetření, patří vyšetření per rectum, známé také jako digitální vyšetření konečníku. Často lze tímto prostým vyšetřením nahmatat nádor konečníku a u mužů také zvětšení prostaty (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Jedná se tedy o zcela nezbytné vyšetření, které je ale lékaři často opomíjeno a tzv. fatální pauza trvá zpravidla 6-12 měsíců, což výrazně snižuje šanci nemocného na trvalé vyléčení (Zeman, Krška et al., 2014, s 265). Nemocný zaujímá polohu na levém boku s flektovanými končetinami. K vyšetření

se používá gumová rukavice a prst potřený vazelínou. Prst se zavede bříškem a nemocný se vyzve, aby zatlačil jako na stolicí. Pokud se na prstě objeví krev, je to jasný signál toho, že nemocný bude muset být dále prošetřen (Nejedlá, 2015, 175). Kromě klinického vyšetření se provádí přesný předoperační staging (cTNM) k určení klinického stadia (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72).

1.4.2 Laboratorní vyšetření

Mezi základní laboratorní metody patří vyšetření krevního obrazu a základních biochemických parametrů, kterou jsou dále doplněny vyšetření nádorových markerů CEA a Ca 19-9. Vyšetřování těchto markerů se většinou neprovádí u zdravé populace, ale za účelem diferenciální diagnostiky a nasměrování dalšího postupu či ke sledování dynamiky již probíhajícího onemocnění (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). V praxi se hladina karcinoembryonálního antigenu (CEA) sleduje především u pacientů po operaci. U nemocných se zvýšenou předoperační hladinou většinou po odstranění nádoru dochází k normalizaci jeho koncentrace v séru. Při dalším sledování a zvýšení jeho hladiny dochází k informaci, že se pravděpodobně jedná o recidivu choroby či jeho generalizaci (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 73-74). V krevním obrazu bývá zřejmá anémie, v biochemických ukazatelích mírná až střední elevace zánětlivého parametru CRP. U pacientů s generalizací onemocnění má pro volbu systémové léčby význam stanovení mutací v onkogenech RAS, kdy přítomnost mutace v těchto genech vede většinou k rezistenci na cílenou terapii. Další významnou stanovenou mutací bývá BRAF, která představuje důležitý negativní prognostický faktor (Büchler a kol., 2017, s.48-49).

1.4.3 Zobrazovací metody

Mezi zobrazovací metody se řadí CT hrudníku, břicha a pánve, kdy je toto vyšetření zařazeno k základnímu stagingovému vyšetření ke zjištění rozsahu onemocnění. Pod CT kontrolou lze také odebrat nejistá ložiska v např. játrech k biopsii (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Obecně se tedy tato zobrazovací metoda používá k detekci možných přítomných metastáz, nebo při nejasném nálezu. V takovémto případě se nadále volí metoda MR, PET/CT či PET/MR (Büchler a kol., 2017, s.48). Nejrychlejší zobrazovací metodou zůstává ultrazvuk břicha, kdy v některých případech doplňuje CT, jde však o metodu subjektivní. Tato cílená vyšetření by vždy měl vykonávat lékař specialista. Endosonografie je metoda, která dokáže přesně popsat lokální rozsah karcinomu konečníku. Další podrobnou informací o rozsahu

poskytuje magnetická rezonance. Mezi doplňkové vyšetřovací metody je řazen např. RTG hrudníku, který je zaměřený na vyhledávání případných metastáz na plicích (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). RTG vyšetření samotného střeva je téměř nezastupitelné v případě paliativních výkonů, které vedou k obnovení střevní průchodnosti. Na základě lokalizace a délky stenózy je indikováno zavedení stentu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 73).

1.4.4 Endoskopické metody

Správnou diagnostiku nemoci lze stanovit na základě endoskopických vyšetření, mezi které patří kolonoskopie, sigmoideoskopie a rektoskopie (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Kolonoskopie představuje nejdůležitější instrumentální vyšetření v případě na podezření zhoubného onemocnění, svoji nezastupitelnou úlohu má i v oblasti prevence (Büchler a kol., 2017, s.48). Mimo zobrazení vybrané části tračníku umožňují např. snesení polypů nebo vzorků z nejasných tkání, které se následně odešlou k histologickému vyšetření (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Kolonoskopie umožňuje prohlédnutí celého tlustého střeva a biopsovat podezřelé útvary. Při tomto výkonu jsou také možné malé terapeutické výkony, které nejčastěji slouží k odstranění polypů či jiných útvarů na střevě (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). V případě, že je kolonoskopie kontraindikována se provádí irigografie s dvojitým kontrastem (Büchler a kol., 2017, s.48). Pro cílené vyšetření konečníku je prováděna rektoskopie (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156). Toto vyšetření přináší informace o lokálním nálezu nádoru. Hloubku invaze nádoru, postižení stěny rekta či zasažení lymfatických uzlin lze velmi dobře posoudit transrektální endosonografií. Transrektální ultrasonografie (TRUS) patří mezi standardní vyšetření ke stanovení rozsahu tumoru, kdy toto vyšetření zajišťuje i předoperační biopsii. V současnosti jsou používány i nové metody, které dokáží odstranit rozsáhlé ploché neoplazie, které se jinak řeší operativní cestou. Jedná se o vyšetření endoskopické slizniční resekce a endoskopické submukózní disekce (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72).

1.4.5 Staging

Stadium neboli anatomický rozsah nádoru se odborně nazývá staging (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 56). Je to metoda, která zohledňuje velikost nádoru, prorůstání střevními vrstvami a propagaci do lymfatického systému. Podává obecné informace o prognóze onemocnění, o možnostech metastazování, což je hlavní faktor ovlivňující další

přežívání. V praxi existuje několik klasifikací, kdy mezi nejstarší a nejrozšířenější patří Dukesova klasifikace. Vznikla před více než 60 lety, rozděluje nemocné dle stupně postižení na stadia A-C. V roce 1967 byla tato klasifikace doplněna o stupeň D, který se zaměřuje na přítomnost metastáz (Holubec a kol., 2004, s. 31). V poslední době je nejčastěji využívána tzv. TNM klasifikace (Zeman, Krška et al., 2014, s. 263). Byla zavedena P. Denoixem ve Francii v letech 1943-1952 a v současnosti je používáno již její páté vydání (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 141). Tato klasifikace je mezinárodní dohodou stanovena pro každý orgán zvlášť. Klasifikace je uváděna ve tvarech, která obsahují písmena i čísla, např. T3N2M1. Čím vyšší číslo kód obsahuje, tím se jedná o větší rozsah choroby. T = tumor, N = nodus a M = metastasis (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 56).

1.4.6 Grading

Stupeň diferenciace určuje morfologickou podobnost nádoru s mateřskou tkání a je označován jako grading. Čím méně se nádorové buňky podobají výchozí tkáni, tím zhoubnější jsou biologické vlastnosti samotného tumoru. Všechny druhy nádorů mají 3 stupně diferenciace, dobře diferencovaný (G1), středně diferencovaný (G2) a málo diferencovaný (G3). Opět platí, že čím vyšší číslo, tím je horší biologická povaha nádoru (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 56). Nemocní s G1 mají tedy lepší naději na dlouhodobé přežití či vyléčení oproti nemocným s nádory typu G3 (Zeman, Krška et al., 2014, s. 263). Pokud nelze stupeň diferenciace určit používá se písmeno X (GX), např. když nebyl odebrán vzorek tumoru k následnému histopatologickému vyšetření (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 415).

1.4.7 Typing

Typing znázorňuje buněčnou charakteristiku nádoru. Mucinózní buňky tvaru pečetního prstenu a malobuněčné nádory jsou přítomny u adenokarcinomu. Je důležitý pro poskytnutí dalších informací ohledně prognózy onemocnění. Platí, že malobuněčné nádory a nádory z buněk tvaru pečetního prstenu mají velmi špatnou prognózu, zatímco pro tumory mucinózní složkou je typická vlastnost místní recidivy. Určení biologického chování nádoru je důležité pro odhad chování nádoru a tím i zjištění jeho citlivosti k chemoterapii a aktinoterapii (Zeman, Krška et al., 2014, s. 262-263). Karcinom je maligní epitelový nádor, který se ve střevě vyznačuje penetrací přes lamina muscularis mucosae do submukózy. Makroskopicky ani mikroskopicky se výrazně neliší od ostatních adenokarcinomů

v intestinální lokalizaci. Mikroskopicky v rámci histologie je téměř 95 % všech kolorektálních karcinomů typu adenokarcinom, tedy vycházející z e žlázového epitelu (Holubec a kol., 2004, s. 43). U kolorektálního karcinomu nejčastěji platí, že se histologicky jedná o adenokarcinom medulární, skirhus, gelatinózní a papilární (Zeman, Krška et al., 2014, s. 262-263).

1.4.8 Specifické biologické vlastnosti

Tyto vlastnosti znamenají přítomnost nebo naopak nepřítomnost některých molekul či genetických informací. Jsou to znaky, které určují, zda daný nádor bude citlivý na konkrétní druh speciálně upravené protinádorové terapie (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 56).

1.4.9 Klinická klasifikace zhoubných nádorů

Nádory jsou klasifikovány podle histologické struktury, biologických vlastností a dle jejich anatomické lokalizace. Je stanovený mezinárodní klasifikační systém, který hodnotí rozsah zhoubného onemocnění. „ *Klasifikační systém UICC (Union International Contre le Cancer) označovaný jako TNM klasifikace určuje anatomický rozsah nádorového onemocnění pomocí hodnocení tří kategorií: T-rozsah primárního nádoru, N-stav regionálních mízních uzlin a M-přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz* “ (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 58). Rozsah nádorového onemocnění v jednotlivých kategoriích systému je určován přidáním čísla za písmeno. Není-li možné klasifikaci stanovit, např. když nebyla provedena všechna potřebná vyšetření, používá se pro stanovení kategorie symbol X. Všechny případy musí být histologicky ověřeny. Dále se pro každou lokalizaci tumoru používají 2 klasifikace, první je předléčebná TNM klasifikace a druhá pooperační, která bývá značena jako pTNM. Pooperační klasifikace vychází z předléčebné, jen je po provedeném definitivním chirurgickém zákroku doplněna či pozměněna na základě aktuálního stavu choroby (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 59-61). Předléčebná klinická TNM klasifikace (cTNM) vychází z klinického fyzikálního vyšetření, včetně dalších vyšetřovacích metod před zahájením léčby. Po chirurgickém výkonu a bioptickém histologickém vyšetření je doplněna pooperační histopatologickou klasifikací, která je označena jako pTNM, bývá upravena patologem na základě zjištěných skutečností (Zeman, Krška a kolektiv, 2011 s. 414). Na vyhodnocování výsledků léčby je nejdůležitější klasifikace předléčebná. Uvedená klasifikace TNM má i své nedostatky, kdy se především jedná o to,

že je statická a nevšimá si biologických vlastností tumoru, nebere také v úvahu celkový zdravotní stav léčeného. Neplatí pro krevní onemocnění (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 59-61). Mimo klasifikace p a cTNM existují ještě jiné kategorie yTNM (během multimodální léčby-chemoterapie, radioterapie) a rTNM (při recidivě nádoru) (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s.414).

1.5 Zvláštnosti kolorektálního karcinomu u dětí a mladých lidí

Nejčastější lokalizací nádoru u dětí bývá pravá polovina střeva. Většina adolescentů mívá již v době zjištění diagnózy zasaženy regionální uzliny nebo jsou přítomny vzdálené metastázy. Z histologického typu převažuje mucin secernující karcinom, který se u dospělé populace vyskytuje jenom u 15 % všech dospělých. Léčba se většinou nijak neodlišuje od dospělé populace (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156).

1.6 Komplikace onemocnění

Hlavními akutními komplikacemi bývá obstrukce a perforace střeva, kdy je nutné tyto komplikace včas řešit (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72). Nejčastější příčinou urgentních operací jsou v onkochirurgii jednoznačně střevní obstrukce. Příčinou ileózního stavu může být primární či sekundární nádor ve stěně střeva, klinické příznaky se většinou vyvíjejí plíživě a mají intermitentní charakter. Jediným varovným signálem již v pokročilejším stadiu je špatný odchod stolice a zástava plynů, břicho bývá vzedmuté s bubínkovitým poklepem, kdy je zpočátku slyšitelná zvýšená překážková peristaltika. Později po únavě střevní stěny vymizí, tento stav bývá diagnostikován RTG snímkem vstoje, kde jsou patrné „hladinky“ (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 426-427). Kolorektální karcinom lokalizovaný na pravé straně často vede ke krvácení a následné anémii. Ztrátová anémie bývá často jediným příznakem onemocnění v této oblasti. Levou polovinu zažívacího traktu ovlivňují nádory ve smyslu průchodnosti střeva. Nejčastějšími projevy a následnými komplikacemi postižení levé strany tračníku jsou zácpa, subileus a ileus (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 72).

1.7 Prevence kolorektálního karcinomu

V rámci prevence onemocnění je důležitá tzv. primární prevence, do které je zahrnut zdravý životní styl, včetně zásad zdravého stravování. Na druhé straně se do prevence sekundární

řadí účast ve screeningovém programu, zde se především jedná o kolonoskopii, která prokazatelně snižuje mortalitu. V poslední době je také diskutováno užívání Aspirinu, který snižuje riziko rekurence adenomatózních polypů (Büchler a kol., 2017, s.49-51). Posledním stupněm žebříčku je prevence terciární, která se soustřeďuje na včasné zachycení recidiv a generalizaci nádorů po již proběhlé léčbě (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 421). V České republice je rozsah screeningu definován vyhláškou, protože má svůj jistý ekonomický rozměr. Zlatým standardem je vyšetření stolice na okultní (skryté) krvácení jednou ročně počínaje 50. rokem života. V případě geneticky definovaného rizika se screening zahajuje dříve (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 74). Způsob vyšetření v rámci preventivního programu bývá od 50 do 54 let test na okultní krvácení 1x ročně, v případě pozitivního výsledku následuje okamžitá kolonoskopie. V letech od 55 a výše se test provádí 1x za 2 roky nebo screeningová kolonoskopie jednou za 10 let (Büchler a kol., 2017, s.48-49). Vyšetření na okultní krvácení by mělo být součástí každé preventivní prohlídky i u zdravé populace. V současnosti je i do tohoto preventivního programu zařazena také možnost kolonoskopie, kterou je možno podstoupit v intervalu 10 let (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156).

1.8 Léčba kolorektálního karcinomu

Volba léčebného zásahu je vždy dána rozsahem onemocnění. Je vždy tedy nezbytné, aby bylo určeno klinické stadium choroby (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156-157). Obecně však platí, že pro kolorektální karcinom je základem léčby chirurgická resekce samotného nádoru i případných metastáz. Chemoterapie se používá v adjuvantní a v paliativní léčbě. Metoda radioterapie bývá omezena pouze na oblast konečníku (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 74).

1.8.1 Kurativní chirurgická terapie

Jednoznačným cílem kurativní léčby je kompletní odstranění nádoru. Podle umístění a typu nádoru je třeba dodržet různou bezpečnostní vzdálenost resekce od samotného tumoru. Nezbytné je také histologické vyšetření všech resekčních linií (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 421). Nejčastěji se provádí určité typy resekčních operací, mezi které patří pravostranná či levostranná hemikolektomie, resekce transversa, resekce sigmoidea, apod. (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 74-75). Jedná se o tumory stadia I-III, kde je nesmírně

důležitá radikální resekce nádoru s dostatečnými okraji zdravé tkáně (Büchler a kol., 2017, s.51). U stadia 0 se zde provádí lokální excize do zdravé tkáně, nejčastěji polypektomie (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156-157). Výjimečně u akutních ileózních stavů je někdy nutné operaci rozdělit na dvě operační doby, v první době se provede ileotransverzoanastomóza a následně v době druhé pravostranná hemikolektomie, s odstupem asi 2-3 týdnů po první operaci (Zeman, Krška et al., 2014, s. 264). Při těchto operacích bývá běžná i regionální lymfadenektomie, především z důvodu, že radikální odstranění uzlin je považováno za přínosné vzhledem k tomu, že se díky této metodě často odstraní metastatické uzliny, které jsou následně odeslány k histologickému vyšetření. Výsledek histologie vede ke stanovení odpovídajícího stadia nemoci a podání odpovídající léčby. Ke stanovení pN0 musí být vyšetřeno a následně negativně zhodnoceno minimálně 12 uzlin. Pokud je u nemocného vyšetřeno menší počet uzlin, tak se pacient zařazuje do vyššího klinického stadia (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 74-75). Pokud nádor prorůstá i do okolních orgánů je možné vzhledem k celkovému stavu provést i resekci sousedních orgánů, takový výkon se označuje jako multiviscerální radikální resekce. Tato resekce se používá např. u tumorů rekta (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 422). U generalizovaných tumorů stadia IV jsou doporučovány výkony metastazektomie s kurativním záměrem a následně dochází k podání adjuvantní chemoterapie pacientů (Büchler a kol., 2017, s.51).

1.8.2 Paliativní chirurgická terapie

Paliativní chirurgická léčba přichází v úvahu tehdy, nelze-li primární nádor radikálně odstranit. Při zvažování plánu paliativního výkonu se v úvahu bere především celkový stav nemocného a riziko pooperačních komplikací, aby nepřevýšilo očekávané prodloužení života. Obecně se jedná o léčbu symptomatologickou (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 422). Nádory tlustého střeva jsou ve většině případů resekabilní i při infaustní prognóze, paliativní výkon je indikován i v přítomnosti distančních metastáz. Bývá totiž prevencí dalších komplikací, jako je obstrukce, krvácení či infekce (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 13). V případě pokročilého lokálního nálezu se nejčastěji provádí ohraničená resekce nebo paliativní kolostomie pacientů (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 75-76). Dále jsou známé bypassové operace (obejití nádoru), kde jsou využívány kličky tenkého střeva. Při recidivě nádoru v dutině břišní bývá na prvním místě pokus o další radikální výkon (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 75-76). Výkon cytoredukce neboli debulking obsahuje odstranění velké nádorové masy s předpokladem lepšího efektu pro následnou protinádorovou

léčbu (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 422). Nádory konečníku, které jsou lokalizované v dolní třetině, lze většinou odstranit za cenu oběti svěrače. Tato metoda je indikována v případech s metastatickým postižením, kdy tento výkon zabrání vzniku ileu nebo dalším komplikacím infekce (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 13). U situací, kdy je pokročilý nádor neodstranitelný, bývá řešení u tumorů rekta endoskopická paliace a u nádoru střeva bypassový výkon či vytvoření kolostomie. V případě generalizovaného tumoru se provádí resekce jaterních metastáz u nádorů s nepostiženými regionálními uzlinami. Ze sledování těchto nemocných bylo zjištěno pětileté přežití u 25 % pacientů (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 75-76). Někdy lze také využít metody elektrokoagulace nádoru při současném založení kolostomie nebo zmrazení nádoru, které se provádí kryokauterem za použití teplot kolem -190 C (Zeman, Krška et al., 2014, s. 266). Cílem léčby metastáz by měla být snaha o vyjmutí všech metastáz, protože ablace pouze některých ložisek průběh onemocnění neovlivní (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156).

1.8.3 Radioterapie

Léčba zářením se u nádoru tlustého střeva používá zcela výjimečně. Důvod je především takový, že účinná dávka k léčebnému ovlivnění tumoru bývá špatně tolerována tenkým střevem, proto se v radioterapii používá především jenom pro oblast konečníku. V tomto případě je metoda používána současně s chemoterapií (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 76). U karcinomu rekta se běžně provádí předoperační ozáření v různých režimech do dávky 45-50 Gy. Tato metoda má za cíl zmenšení nádoru a zlepšení přežívání nemocných. Radioterapií lze dosáhnout i většího počtu resekabilních tumorů. V současnosti se zdá, že předoperační či pooperační ozáření zlepšuje lokální kontrolu tumorů, nikoliv však dlouhodobé přežití nemocných (Zeman, Krška et al., 2014, s.266). Pokud se jedná o pokročilý nádor konečníku bývá indikována neoadjuvantní chemoradioterapie. V tomto případě je v kombinaci s radioterapií používána chemoterapie s 5-fluoruracilem nebo kapecitabinem. Tímto postupem se snižuje riziko další lokální recidivy onemocnění a zvyšuje se medián přežití (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 156-157).

1.8.4 Adjuvantní chemoterapie

Pooperační chemoterapie se v současnosti používá pro klinická stadia pT2-pT4, pN1-pN2, M0, tedy pro klinické stadium III. Někdy bývá doporučována také u klinického stadia II

za přítomnosti rizikových faktorů. Jednoznačným cílem této chemoterapie je zničení mikrometastáz po kurativním chirurgickém zákroku. Standardním doporučeným schématem bývá podání 5-fluoruracilu v modulaci s leukovorinem (FUFA), doba podání je doporučena na 6 měsíců. Prodloužení léčby dle odborníků nepřináší žádný benefit. Další možností v adjuvantní chemoterapii se nabízí možnost podání kapecitabinu, který má jednu nespornou výhodu – jeho podání je per os. Metabolizuje se na 5-fluoruracil a prokázal minimálně srovnatelnou účinnost s FUFA a současně byl zjištěn příznivější profil nežádoucích účinků terapie. Tento způsob léčby je v současnosti nejvíce používán u ambulantně léčených pacientů, kdy jednoznačně přispívá ke zlepšení kvality života léčených. Cytostatika nové generace, mezi které jsou řazeny preparáty irinotekan a oxaliplatin, se v současnosti také zkoušejí, většinou právě v kombinaci s FUFA. U oxaliplatin byly prokázány redukce relapsů chorob o 26 %, zatímco režimy irinotekanu zatím neprokázaly žádnou efektivitu v oblasti adjuvantní chemoterapie, v případě léčení nemocných v klinickém stadiu II-III (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 76). Cílená terapie se v adjuvantním schématu podání nepoužívá (Büchler a kol., 2017, s.51).

1.8.5 Paliativní chemoterapie

Zde se paliativní chemoterapie provádí s cílem prodloužení života a zároveň zlepšení kvality života léčeného. Jsou stanoveny principy, které by v praxi měly být dodržovány, jedná se především o to, že rizika a toxicita léčby nesmí výrazně zhoršovat kvalitu života, bývá obvykle podávána cyklicky a tam kde je to jenom možné, se volí léčba, která je méně toxická (např. hormonální léčba). Mezi jednoznačné kontraindikace patří výrazná opakovaná toxicita, kdy se objeví takové toxické projevy, které vedou k ohrožení života nebo k výraznému zhoršení jeho kvality, dále krátká předpokládaná doba života, mnohočetné postižení parenchymatózních orgánů a v neposlední řadě celkově špatný zdravotní stav nemocného (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 17-18). Základem této léčby je systémová terapie, která je založená na kombinované chemoterapii a cílené léčbě. Terapie bývá stratifikována do více linií (Büchler a kol., 2017, s.51). Několik desetiletí je za pilíř léčby považován 5-fluoruracil (5FU), jeho chemoterapie bývá velmi dobře tolerována. Intenzita nežádoucích účinků závisí na způsobu aplikace, což přímo souvisí i s jiným mechanismem účinku. Pokud se látka aplikuje bolusově, převládá hematologické toxicita, někdy až v 31 %. U podání kontinuálního dominuje kožní až slizniční toxicita, kde je její výskyt okolo 34 %. U některých nemocných je volen kombinovaný způsob podání v kombinaci s již zmíněným irinotekanem

(FOLFIRI) či oxaliplatinou (FOLFOX). V posledních letech se v klinické praxi na toto klinické stadium choroby začaly používat monoklonální protilátky. Standardem do současnosti zůstává kombinace chemoterapie na bázi irinotekanu či oxaliplatin v kombinaci s bevacizumabem. Efektivita bevacizumabu v kombinaci v 1. linii léčby vede k navýšení léčebných odpovědí o 10-15 % a zlepšuje medián přežití o 5 měsíců se srovnání se samotnou chemoterapií. Mezi další používanou protilátku patří cetuximab, který taktéž bývá indikován v kombinaci. Velmi zajímavým zjištěním v posledních letech je, že kožní toxicita je nejsilnějším prediktivním faktorem léčebné odpovědi na cetuximab. Nejčastěji se projevuje jako akneiformní exantém v oblasti obličeje a na hrudníku. Platí tedy, že čím vyšší stupeň kožní toxicity, tím lepší efektivita léčby. Moderní cytostatické kombinace jsou sice efektivnější, přesto se však pozvolna zjišťuje, že jsou provázeny závažnějšími nežádoucími účinky. Proto je i nadále u pacientů se závažným zdravotním stavem indikována metoda šetrné chemoterapie FOLFIRI či pouze symptomatická terapie (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2010, s. 77).

1.8.6 Terapie karcinomu rekta

Nádor konečníku se od postižení tračnicku liší v tom, že rektum naléhá na pánevní stěnu, čímž dochází k rychlému přestupu maligních buněk do stěn malé pánve. Z toho vyplývá skutečnost větší četnosti lokoregionálních recidiv v oblasti malé pánve. Terapie je u karcinomu rekta chirurgická, doplněná radioterapií a chemoterapií. Radikální operace jsou v této oblasti velmi náročné jak pro nemocného, tak pro operátora po stránce technické. Snahou operátora je vždy radikálně odstranit nádor i s celým lymfatickým aparátem. Nejradikálnější operace je amputace konečníku podle Milese, kdy se při operaci odstraňuje celý konečník se svěrači a distální polovina sigmoidea. Proximální část sigmoidea je trvale vyvedena jako terminální kolostomie. Tento typ operace se dnes využívá jenom u velmi nízké uložených tumorů, jinak je preferována anastomóza s análním kanálem (Zeman, Krška et al., 2014, s.265-266). Předoperační ozáření se používá u velkých nádorů hodnocených jako T3, T4, z klinického hlediska to jsou nádory neresekovatelné. U resekovatelných nádorů není předoperační radioterapie nutná. Zásady adjuvantní chemoterapie bývají v principu stejné jako u nádorů tlustého střeva (Büchler a kol., 2017, s.51).

1.9 Prognóza onemocnění

Výsledky léčby zhoubných nádorů závisí na řadě faktorů. Prognóza je příznivější, čím je nádor zastižen v časném stadiu. Velký význam má i celkový stav organismu, obecně se za úspěch považuje pětileté přežití od provedené léčby (Zeman, Krška a kolektiv, 2011, s. 430). Kolorektální karcinom má tendenci poměrně dlouhou dobu růst a šířit se pouze ve svém těsném okolí. Pokud je tento růst zachycen v časném stadiu, patří mezi dobře léčitelné nádory a u nemocných s nepokročilými nádory lze ve většině případů dosáhnout plného uzdravení (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 283). Později se nejčastěji šíří cestou per continuitatem v dutině břišní, dále cestou lymfatickou do regionálních uzlin a v neposlední řadě je možný rozsev hematogenní, který nejčastěji probíhá do jater, méně často do plic, případně dalších orgánů. Medián přežití u generalizovaného tumoru je bez léčby přibližně 6-8 měsíců, při systémové biochemoterapii zhruba 24-26 měsíců. Pro karcinom rektu prognóza závisí od rozsahu nádoru v době diagnostiky a stupně diferenciacie tumoru. Pro stadia T1 a T2 po léčbě je 3leté přežití asi v 80 %, pro stadia T3 a T4 zhruba v 65 %. V případě metastatického postižení jsou častější lokoregionální recidivy než vzdálené rozsevy. Šíří se převážně lymfogenně do tříselných a hlubokých pánevních uzlin, dále do plic a kostí (Büchler a kol., 2017, s.52-55). Většina recidiv se objeví do dvou let po operaci, až téměř v 90 %, je proto nutná aktivní dispenzární péče za pomoci speciálních vyšetření (pravidelně kolonoskopie, odběry CEA, CT apod.) (Zeman, Krška et al., 2014, s. 266).

1.10 Sledování po ukončené léčbě

Po skončení léčby je každý pacient trvale sledován a zván na pravidelné kontroly do dispenzárních ambulancí. Cíl kontrol je sledování celkového zdravotního stavu, léčba případných chronických obtíží přímo spojených s nádorovým onemocněním a v neposlední době včasný záchyt relapsu choroby. Součástí těchto kontrol bývají běžná laboratorní, klinická, endoskopická a zobrazovací vyšetření (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 285).

2 Cytostatická léčba pokročilého kolorektálního karcinomu

Chemoterapie je podávání léčiv, které jsou produkty chemické syntézy. Rozumí se pod tím podávání léků s cytotoxickým účinkem, ať jsou již původu syntetického nebo jde o deriváty látek získaných z rostlin či plísní. Jednoznačným cílem této skupiny je poškození nádorové struktury DNA. Od ostatních skupin léčiv se chemoterapeutika liší svou malou terapeutickou šíří a omezenou chemickou stabilitou po převedení do roztoku. Je proto nutné u této kategorie léčiv respektovat jejich farmakokinetické vlastnosti, doporučení pro ředění a způsob podání a v neposlední řadě znát jejich nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky nevznikají u všech léčených, za což pravděpodobně mohou rozdíly v rychlosti metabolismu léčených osob. Dávkování cytostatik se v praxi nejčastěji provádí podle povrchu těla, méně často dle hmotnosti pacienta. Důležitým faktorem pro zvolení léčebné dávky jsou také ukazatelé funkce ledvin a jater, event. ještě hematologický ukazatel krevního obrazu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 129). Principem úspěchu léčby je podávat vybrané cytostatikum v takových intervalech, aby v pauze mezi podáním léku nedošlo k podstatnému nárůstu počtu maligních buněk, ale aby se postupně po každém podání léku jejich počet naopak zmenšoval (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 121).

2.1. Antimetabolity

Antimetabolity blokují syntézu základu purinových bází, nebo blokují činnost enzymů tvořící aktivní formy nukleotidtrifosfátů. Jiné antimetabolity jsou přeměněny na aktivní nukleotidtrifosfáty, jsou začleněny do kyseliny nukleové, což způsobí poruchu v přenosu genetické informace. Znehodnocená genetická informace vede k poškození a následně ke smrti buňky. Antimetabolity obvykle nezpůsobují sterilitu ani dlouhodobou myelosupresi, vznik sekundárních malignit se po podání těchto léčiv objevuje velmi málo (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 134).

2.1.1 5-fluorouracil

Léčivo patří do skupiny pyrimidonových antimetabolitů. „*Inhibuje thymidilátsyntetázu, klíčový enzym pro syntézu thymidinu a dále blokuje funkci RNA díky zabudování do její struktury*“ (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 135). Jeho hlavní indikací je působení na široké spektrum nádorů, mezi které patří tumory plic, prsu, a gastrointestinálního traktu. Pro kolorektální karcinom byl dlouho nejúčinnějším cytostatikem, v současnosti se dle

výsledků z různých studií zdá, že podání leukovorinu a následně 5-fluorouracilu je u nádorů kolorekta výhodnější než léčba pouhým 5-fluorouracilem (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 135-136). Preparát může být aplikován jako bolus pomalou injekcí, nebo po naředění 0,9% roztokem NaCl nebo 5% G ve formě krátké či dlouhotrvající infuze. Je zvyklostí, že první podání je zahájeno za hospitalizace, zhruba 7.-14. den léčby se objeví leukopenie, která se cca po 30 dnech léčby zase upraví a hodnoty se vrátí k normálu (SÚKL, 2018). Mezi jeho časté nežádoucí účinky patří mukozitida, myelosuprese, průjem, anorexie, dermatotoxicita, hand-foot syndrom. Při paravenózním podání při úniku do podkoží se výjimečně objeví zarudnutí oblasti, mírná bolest, pozdější pigmentace a nekrózy jsou závislé na množství a koncentraci látky a objeví se zcela vzácně (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 135-136).

2.1.2 Kapecitabin

Tento preparát byl vyvinut jako derivát 5-fluorouracilu, který lze podat jako neúčinnou lékovou formu, jež se v organismu následně metabolizuje na účinné cytostatikum 5-fluorouracil. „Aktivace probíhá ve třech krocích, pomocí jaterní karboxylesterázy, cytidindeaminázy a preferenčně intratumorózně lokalizované tymidinofosforylázy“ (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 135). Mezi jeho indikace u kombinovaných léčiv patří karcinom prsu a poměrně nově je používán při léčbě kolorektálního karcinomu. Z nežádoucích účinků je možné sledovat nauzeu a zvracení, hand-foot syndrom, mukozitidu či průjem málo (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 135). Registrovaný přípravek je preparátu kapecitabine je tabletová forma zvaná Xeloda (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 127). Tablety se užívají ústy 2x denně po dobu 14 dní a poté zpravidla následuje pauza, požití je nejlépe asi 30 minut po jídle (SÚKL, 2018).

2.2 Rostlinné alkaloidy

Rostlinné alkaloidy představují nevelkou skupinu protinádorových léčiv, inhibují tvorbu mitotického vřeténka a topoizomerázu I. Kamptotecin je rostlinný alkaloid izolovaný z rostliny *Camptotheca acuminata*, kdy z tohoto mateřského alkaloidu je odvozem lék irinotekan. Tento alkaloid blokuje topoizomerázu I., jeho účinek je podobný účinku epipodofylotoxinů, liší se pouze typem topoizomerázy na niž působí (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 138).

2.2.1 Irinotekan

V organismu se metabolizuje na účinnou látku. Mezi jeho hlavní indikace patří léčba nádorů gastrointestinálního traktu a bronchogenního karcinomu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 139). Způsob aplikace léčiva bývá nejčastěji formou krátké intravenózní infuze každé 2-3 týdny. Během této léčby by nemocní neměli užívat jiné přípravky, které obsahují třezalku tečkovanou, mohla by totiž snižovat účinek irinotekanu (SÚKL, 2018). Z nežádoucích účinků je možno zaznamenat cholinergní syndrom, který se projevuje břišními křečemi se zvýšeným tokem slin a slz, akutním průjmem a bradykardií. Průjmy mohou být nebezpečné z důvodu poruchy vnitřního prostředí, proto je doporučována pravidelná aplikace loperamidu 2mg po první řídké stolici. Někdy bývá nutná i hospitalizace pro substituci elektrolytů a vody. Mezi další nežádoucí účinky patří myelosuprese a anorexie (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 139).

2.3 Platinová cytostatika

Tato cytostatika nebývají v odborné literatuře zařazena do klasických skupin cytostatik, jsou ale také synteticky připravována. Jejich mechanismus účinku spočívá v poškození nukleové kyseliny (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 140).

2.3.1 Oxaliplatina

Oxaliplatina je jedním z četných analog cisplatin, které postoupilo z etapy klinického výzkumu do klasické léčby nádorového onemocnění. „*Oxaliplatina je odvozena od cisplatin nahrazením atomů chloru molekulou oxalátu*“ (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 141). Mezi její hlavní indikaci patří bezesporu léčba kolorektálního karcinomu, obvykle v kombinaci s 5-fluorouracilem (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 141). Je podávána nejčastěji formou intravenózní infuze v intervalu 2 týdnů a měla by být vždy podána před 5-fluorouracilem. Je ředěna vždy v koncentraci s 5% glukózou. Před zahájením podání je nutné, aby byly známy renální ukazatele, protože v případě ledvinového selhání nelze tento preparát podat (SÚKL, 2018). Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří periferní sensorická neuropatie, nevolnost a zvracení (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 141). Je zajímavé, že neuropatie mohou přetrvávat až 3 roky po skončení léčby, jejich počátek většinou

nastartuje pocit chladna. Dalším častým a závažným nežádoucím účinkem jsou infekce, alergické reakce a dušnost, které mohou skončit až fatálně, proto obecně platí, že oxaliplatinu může podávat pouze specializované onkologické centrum za přítomnosti lékaře onkologa, který by v danou nežádoucí situaci ihned zakročil. Vzácně se neurologická toxicita může projevit jako poruchy hlavových nervů, ptózou očních víček a mimovolní svalové kontrakce (SÚKL, 2018).

2.4 Antidota a protektiva

Jsou to látky různé chemické struktury, které se liší i odlišným mechanismem účinku. V praxi se jich používá několik, u léčby pokročilého kolorektálního karcinomu se užívá preparát leukovorin spolu s chemoterapeutickým režimem. Obecně a zjednodušeně lze říci, že jsou to látky, které mají možnost posílení účinku cytostatik (Klener, Klener ml., 2010, s. 5).

2.4.1 Leukovorin

Tento preparát bývá znám také pod synonymy citovorin, kyselina folinová či tetrahydrofolát. Jedná se o vlastní biologicky účinný derivát kyseliny listové, který vzniká působením enzymu dihydrofolátreduktázy. Principem cytostatického působení methotrexátu je blokování aktivity enzymu dihydrofolát reduktázy. Podáním leukovorinu se biologický účinek bloku zruší a buňky mají opět dostatek kyseliny tetrahydrolistové. Leukovorin se tedy nejčastěji podává v přesném časovém intervalu po podání vyšších dávek methotrexátu a ve druhém případě je současné podávání leukovorinu s 5-fluorouracilem, jehož aktivitu naopak potencuje (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 141). V praxi tak lze alespoň částečně oslabit nežádoucí účinky cytostatik podáním thiosíranu sodného při používání oxaliplatinu (Perlík, 2011, s. 142). Podává se zpravidla formou krátkodobé infuze, preparát existuje i ve formě tablet, ale v této indikaci se volí metoda parenterálního podání. Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky po podání preparátu patří jednoznačně alergická až anafylaktická reakce (SÚKL, 2018).

3 Biologická léčba pokročilého kolorektálního karcinomu

Nejnovější součástí komplexu protinádorové léčby je cílená léčba. Za slovem „cílená“ se skrývá myšlenka, že určitý lék je zacílen na danou strukturu nebo signální cestu, která je pro nádorovou buňku nezbytná. Tento cíl v nádorové buňce může zasáhnout monoklonální protilátka, která se specificky váže na antigen, který je pro maligní buňku typický (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 129).

3.1 Léčebně používané monoklonální protilátky

Obecně jde o nově a rychle se rozrůstající skupinu léčiv, která se u nás v České republice používá asi od roku 2000. Léčebně používané typy monoklonálních protilátek jsou specifické tím, že jsou cílené proti některému antigenu, typickému pro nádorovou buňku (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 120). Tím, že se protilátka naváže na příslušný nádorový antigen, nastartuje imunologické procesy, které vedou ke zničení buňky. Protilátky ale nabízejí ještě další možnosti léčebného využití, je možné na ně navázat buněčný toxin nebo radioaktivní prvek a tak jejich protinádorový účinek zesílit (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 155). V současné době jsou v praxi používány tři preparáty cílené biologické léčby určené k terapii generalizovaného kolorektálního karcinomu. Jedná se o monoklonální protilátku proti růstovému faktoru cévního endotelu (VEGF) zvanou bevacizumab a o inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) látky zvané cetuximab a panitumumab (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 157). Jsou určeny pro pacienty nereagující na běžnou terapii a jejich nasazení je bohužel komplikováno i vysokou cenou (Slíva, Votava, 2010, s. 164). I přesto, že se jedná o důležitý pokrok vývoje léků na základě monoklonálních protilátek, je nutné dodat, že pouze u malého počtu nádorů mají tyto léky potenciál člověka zcela vyléčit. Většinou se jedná o snahu zmenšení nádorů a tím částečné prodloužení jejich života, řadově o několik měsíců. Platí tedy, že radikální a včasné odstranění nádorů i přes velký pokrok tohoto druhu léčby je tím nejdůležitějším předpokladem pro úplné vyléčení nemocného (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 156).

3.1.1 Cetuximab (preparát Erbitux)

Preparát Erbitux patří do skupiny monoklonálních protilátek, kdy tato skupina v praxi představuje nejvíce užívanou terapeutickou skupinu a současně velkou množinu molekul,

kteře zasahují na nejrůznějších buněčných úrovních. Blíže lze cetuximab zařadit do specifické skupiny inhibitorů receptorů pro růstové faktory, především pro epidermální růstový faktor (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 169).

„Cetuximab (Erbix) je chimerická monoklonální protilátka IgG1. Kompetitivně se váže na extracelulární doménu EGFR a tím blokuje vazbu přirozených ligandů stimulačních růstových faktorů EGF a TGF- α “ (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). Jedná se o myší/lidskou protilátku určenou k intravenóznímu podání (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 133). Receptor EGFR je v různé míře exprimován buňkami kolorektálního karcinomu, ale i řadou jiných nádorů. Účinnost látky cetuximab byla prokázána i u nemocných bez zjištěné exprese EGFR (Bajčiová, Tomášek, Štěřba a kol., 2011, s. 158). Navázáním protilátky na příslušný receptor dochází k osvojení komplexu protilátky bez aktivace endogenní tyrosinkinázy. Blokuje se tím signální transdukce, což inhibuje růst nádoru. Další pozitivní schopností je down-regulace EGFR. Více než tři čtvrtiny kolorektálních karcinomů vykazují na povrchu buněk právě již zmiňovaný EGFR. Vazba cetuximabu vede k zastavení buněčného cyklu před započítím jeho S fáze, tedy před započítím syntézy DNA. Kromě toho je cetuximab schopen navodit apoptózu nádorových buněk ovlivněním poměru Bax/Bcl-2 či zvýšením kaspázové aktivity (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). *„V experimentálních modelech inhibuje nádorový růst, blokuje buněčnou proliferaci, indukuje diferenciaci a zabraňuje metastazování,“* (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 133). Účinnost cetuximabu lze předpovídat na základě vyšetření stavu onkogenu K-ras. K-ras je gen kódující protein, který se za normálních okolností pravidelně mění v aktivní a nepůsobící formu a jako určitý přenašeč signálů se podílí na růstu, bujení a rozlišení zdravých buněk. V mutované formě je stále aktivní a stimuluje další růst nádoru. U nádorů s nemutovanou formou K-ras dochází k aktivaci proteinu po aktivaci EGFR. Tento typ mutace se v praxi objevuje přibližně u 40 % nemocných s kolorektálním karcinomem. Prokázáním mutace K-ras lze tedy vyloučit nemocné, kteří nebudou odpovídat na léčbu cetuximabem (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). Cetuximab lze podávat v monoterapii a nebo v kombinaci s cytostatiky (Lipská, Visokai a kolektiv, 2009, s. 126). Účinnost cetuximabu v kombinaci s irinotekanem byla prokázána u nemocných po selhání chemoterapie na bázi irinotekanu. Na základě tohoto zjištění se následně prokázala efektivita cetuximabu v monoterapii, kdy byl efekt dokladován i u nemocných, kteří byli nejdříve léčeni fluoruracilem, oxaliplatinou a právě i již zmíněným irinotekanem. Díky jeho vyšší odpovědi na léčbu se také zvyšuje počet léčených, kterým

mohou být chirurgicky odstraněny jaterní metastázy, což vede ke zlepšení celkové prognózy onemocnění (Bajčiová, Tomášek, Štěrbá a kol., 2011, s. 158). Možné je i jeho podávání v kombinaci s radioterapií, většinou u lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu hlavy a krku. Nežádoucí účinky jsou ve srovnání s chemoterapií poměrně méně závažné. Mezi nejčastější reakci patří akneiformní exantém, který se vyskytuje až u 80 % léčených, kdy jeho výskyt bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí na podání preparátu Erbitux (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). Jedná se o kožní toxicitu, která se manifestuje většinou jako rash, podobný akné. Výskyt probíhá během prvních tří týdnů v obličeji, horní části rudníku, na zádech, zřídka i na končetinách. Histologicky se jedná o lymfocytární perifolikulitidu či supurativní superficiální folikulitidu. Výskyt této reakce je sice vysoký, ale většinou dosahuje jen stupně závažnosti 1–2. „*Za příčinu kožní toxicity se považuje vazba cetuximabu na EGFR v epidermis a inhibice dráhy v keratinocytech, což je považováno za klinický biomarker účinnosti cetuximabu a výskyt kožní toxicity proto koreluje s dobrou protinádorovou odpovědí*“ (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 133). Méně častou, ale závažnou toxicitou je anafylaktická nebo anafylaktoidní reakce na protilátku, která může vzniknout po podání biologického léčiva. Pravděpodobným důvodem je parciální humanizace protilátky, jelikož u jiné plně humanizované protilátky cílící stejný receptor se tyto reakce téměř nevyskytují (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 133-134). Alergická reakce nebývá častá, ale přesto je nutné preventivně před zahájením samotné léčby aplikovat nemocnému antihistaminika a kortikosteroidy. Mezi další nežádoucí účinky patří bolesti břicha, nauzea, zvracení, hypomagnezémie (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). Z neznámých důvodů také po podání Erbituxu existuje riziko intersticiálního plicního onemocnění, dále u pacientů při současné terapii cytostatiky existuje riziko neutropenie a smrtelné kardiovaskulární příhody (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 133-134).

3.1.2 Panitumumab (preparát Vectibix)

Panitumumab je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG2-k, s podobným mechanismem účinku jako u cetuximabu (Adam, Krejčí, Vorlíček et al., 2011, s. 170). Zásadní rozdíl oproti cetuximabu je ten, že látka panitumumab je plně humanizovaná a je tedy bez přítomnosti myších antigenů. Látka je taktéž určena k nitrožilnímu podání (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 134). V současné době je indikována v monoterapii ve III. linii paliativní strategie generalizovaného kolorektálního karcinomu,

jedná se tedy o dobu po selhání režimů chemoterapie na bázi irinotekanu a oxaliplatiny (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 158). Novější studie se nyní v současnosti zabývají zkoumáním účinnosti preparátu v kombinaci s chemoterapií právě u nádorů kolorekta a radioterapií u spinocelulárních karcinomů hlavy a krku (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 134). Panitumumab je účinný jenom u nádorů s nemutovanou formou K-ras, podle dosavadních studií tedy neúčinkuje na nádorové buňky formy K-ras. To je dáno skutečností, že jejich růst není řízen signály přenášenými EGFR, buňky tedy rostou i nadále, i když je EGFR blokován. Vazba preparátu Vectibix na EGFR vede k inhibici buněčného růstu a snížení produkce interleukinu 8 a vaskulárního endoteliálního růstového faktoru. Často se podává u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím EGFR vykazující aktivitu genu nemutovaného onkogenu K-ras (Adam, Krejčí, Vorlíček, et al., 2011, s.170-171).

Nežádoucí účinky se díky skutečnosti, že se jedná o plně humánní monoklonální protilátku, nevyskytují se při infuzním podání závažné anafylaktoidní reakce jako u cetuximabu (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 158). Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří opět kožní příznaky v podobě exantému či lehké vyrážky (Adam, Krejčí, Vorlíček, et al., 2011, s.170-171). Exantém je spojen s vyšší účinností látky, má tedy prediktivní hodnotu. Objevuje se nejčastěji na kůži obličeje a trupu (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 158). Z méně častých nežádoucích účinků je známa únava, nauzea, průjem, plicní fibróza, intersticiální pneumotitida, hypokalémie, hypokalcémie, hypomagnezémie a oční projevy (Adam, Krejčí, Vorlíček, et al., 2011, s.170-171). Poléčebný iontový deficit bývá navozen často, jsou proto tedy nutné průběžné monitorace laboratorních ukazatelů mineralogramu (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 135).

3.1.3 Bevacizumab (preparát Avastin)

V současnosti je biologickým lékem první volby u generalizovaného kolorektálního karcinomu bevacizumab (Lipská, Visokai a kolektiv, 2009, s. 126). Preparát Avastin patří do skupiny monoklonálních protilátek s antiangiogenní vlastností. Antiangiogenní léčba je zaměřena přímo na nádorové cévy, jedná se však o složitý proces, v němž dochází k vzájemnému působení angiogenních a antiangiogenních faktorů (Adam, Krejčí, Vorlíček at al., 2011, s. 173). Tvorba cév v nádoru zajišťuje jeho okysličení a výživu, což je nezbytná podmínka pro jeho růst a další šíření. Jedním z hlavních faktorů angiogeneze je VEGF.

Bevacizumab je rekombinovaná protilátka proti VEGF, která inhibuje jeho funkci. Výsledkem je snížení a změna charakteru vaskularizace nádoru, zpomalení jeho růstu a tím zabránění vzniku metastáz (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 158).

Bevacizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-VEGF, zabraňuje tak interakci mezi VEGF a tyrosinkinázovými receptory VEGFR1 a VEGFR2 (Adam, Krejčí, Vorlíček at al., 2011, s. 173). Tato látka je humanizovanou verzí myší protilátky A4.6.1 třídy IgG1 a je složena z 93 % lidského a ze 7 % myšího původu, aplikuje se nitrožilně (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 135). V současnosti se používá k terapii u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u metastazujícího karcinomu prsu, u pacientů s pokročilým metastazujícím a neresekabilním plicním karcinomem a u pokročilého či generalizovaného karcinomu ledviny (Adam, Krejčí, Vorlíček at al., 2011, s. 173-174). Ve všech těchto indikacích bývá tato protilátka velmi úspěšná a dramaticky zvyšuje četnost klinických odpovědí a tím pádem i délku přežití nemocných (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 135). Bevacizumab se podává pouze v kombinaci s chemoterapií a zvyšuje tak její účinnost. V monoterapii má totiž minimální protinádorový efekt, ale v kombinovaných režimech významně potencuje účinek klasických cytostatik, zlepšuje tedy pronikání chemoterapeutik do tumoru permeabilizací nádorových cév (Lipská, Visokai a kolektiv, 2009, s. 126). Je pravděpodobné, že je účinný i při první progresi onemocnění, kdy jeho efekt se projevuje prodloužením doby do další progresi, tak i na době celkového přežití (Bajčiová, Tomášek, Štěrba a kol., 2011, s. 158). Látka bevacizumab bývá obvykle velmi dobře snášena, ojediněle se však nežádoucí účinky léčby mohou vyskytnout. Mezi nejznámější patří hypertenze, arteriální tromboembolie, krvácení, zhoršené hojení ran či proteinurie. Důležitá je také obezřetnost u pacientů, kteří jsou léčeni antikoagulancii (Adam, Krejčí, Vorlíček at al., 2011, s. 173-174). Méně časté ale o to závažnější komplikace bývají gastrointestinální perforace, střevní obstrukce a ileus (Fusek, Vítek, Blahoš jr., Hajdúch, Ruml a kolektiv, 2012, s. 136).

3.1.4 Regorafenib (preparát Stivarga)

„Regorafenib je perorálně podávaná látka deaktivující nádor, která silně blokuje vícečetné proteinkinázy, včetně kináz účastnících se nádorové angiogeneze (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogeneze, metastáz a imunitu tumoru. Regorafenib inhibuje zvláště mutovaný KIT, hlavní onkogenní složku u gastrointestinálních stromálních nádorů, a tím blokuje proliferaci

nádorových buněk“ (SÚKL, 2018). Přípravek Stivarga se nejčastěji v monoterapii používá k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli dříve léčeni dostupnými typy léčby a došlo i nadále k progresi onemocnění. Typ léčby zahrnuje chemoterapii na bázi fluoropyrimidinů, anti-VEGF léčbu a anti-EGFR léčbu. Léčba preparátem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován její přínos, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita pro nemocného. Užívá se zpravidla v dávce 160 mg ve formě potahované tablety po dobu 4 týdnů, poté následuje pauza. Regorafenib je eliminován hlavně v játrech, proto jsou žádoucí pravidelné kontroly jaterních testů, v případě jejich elevace se přistupuje ke snížení léčebné dávky. U pacientů s těžkou poruchou jater se přípravek nepodává vůbec. Z nežádoucích účinků, které byly hlášeny se nejčastěji objevuje anémie, trombocytopenie, bolest, hypertenze, infekce, dermatologická toxicita, průjem, astenie a snížení chuti k jídlu. Mezi další méně časté nežádoucí účinky se řadí krvácení, srdeční ischemie, komplikované hojení ran a abnormality v biochemických a metabolických ukazatelích (SÚKL, 2018).

3.1.5 Aflibercept (preparát Zaltrap)

„Aflibercept je ve vědecké literatuře označován též jako VEGF TRAP, je rekombinantní fúzní protein, který se skládá z VEGF-vazebných částí tvořených extracelulárními doménami lidských VEGF receptorů 1 a 2 fúzovaných k Fc části lidského IgG1“ (SÚKL, 2018).

Preparát Zaltrap se používá v kombinaci s chemoterapií FOLFIRI, je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který je rezistentní nebo došlo k progresi po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu. Jeho léčebný cyklus se opakuje každé dva týdny, podává se formou intravenózní infuze po dobu jedné hodiny, díky vysoké osmolalitě nesmí být přípravek podán bolusově. Nejčastější nežádoucí účinky, které po podání vznikly jsou průjemy, leukopenie, neutropenie, proteinurie, stomatitida, únava, hypertenze, bolest břicha, bolest hlavy a epistaxe. Do závažných nežádoucích účinků, díky kterým byla léčba ukončena patří těžká dehydratace s průjemy, neutropenická infekce a plicní embolie (SÚKL, 2018).

4 Úloha sestry při aplikaci léčiv a ošetřování vzniklých toxicit

Stále více sester přichází do styku s pacienty s léčbou cytostatiky či biologickými preparáty, ať už ve specializovaných centrech či na odděleních. Optimální péče o tyto pacienty zcela jasně spočívá v multidisciplinárním přístupu při vzájemné spolupráci lékaře, sestry, pacienta a dalších zúčastněných na léčbě (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 135).

4.1 Práce sestry při aplikaci cytostatik a biologické léčby

U pacientů s chemoterapií platí obecná pravidla pro ošetřování pacientů s chemoterapeutickým režimem. Pokud to fyzický stav nemocného dovoluje, jsou mu tyto léčiva podávány ambulantně, s výjimkou prvního podání biologické léčby, která vyžaduje hospitalizaci nemocného (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 18). Při aplikaci cytostatik se sestra řídí přesnými pokyny lékaře, dodržuje stanovený časový rozvrh premedikace i samotného podání cytostatik, u krátkých režimů dodržuje zásadu, že jako první je aplikován vezikant a potom ostatní cytostatická léčiva. Po každém ukončení aplikace provádí proplach žíly fyziologickým roztokem (s výjimkou oxaliplatiny, kterou je nutno proplachovat glukózou). Po celou dobu aplikace sestra udržuje s nemocným kontakt, včas reaguje na počínající komplikace a nikdy nepodceňuje detaily. Pokud by došlo k úniku léčiva mimo cílovou cévu je nutné, aby sestra neprodleně informovala lékaře. Sama před informováním zastaví aplikaci léčiva a snaží se o aspiraci uniklého léčiva (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 138). Při každé návštěvě je také nutné s pacientem řešit jeho možné nežádoucí příznaky jako je bolest, nevolnost, průjem, parestezie, kožní exantém a jiné. Nežádoucích účinků paliativní chemoterapie je mnoho a závisí na typu podaného léčiva, vždy je tedy nutné okamžitě reagovat na tyto případné reakce. Je nezbytné, aby byl nemocný vybaven příslušnými léky, důležité je také upozornění, aby pacient své prvotní příznaky nepodceňoval a pomocný lék užil již v počátku příznaků. Zde je nezbytná edukace lékařem a sestrou. Co se týká způsobu aplikace vybraných léčiv je vždy nutné, aby sestra ovládala techniku podání do všech používaných invazivních vstupů. Způsobů, jak léčiva aplikovat je několik, nejčastěji se provádí aplikace intravenózní a perorální. Pro intravenózní aplikaci se volí nejčastěji cesta centrálního žilního portu či periferního žilního katetru. Možná je i metoda aplikace do katetru PICC. Po podání cytostatik cestou periferního katetru bývá po ukončení aplikace kanyla odstraněna a nemocný odchází domů. Centrální žilní port a PICC katetr bývají zavedené na delší dobu, kdy po celou dobu zavedení bývá pacient edukován

o režimových opatření souvisejících s těmito vstupy, kdy se v první řadě jedná o prevenci infekce. U portu dostává nemocný Průkaz držitele portu, který nosí stále u sebe a zaznamenává se tam každá aplikace a odběr nemocného (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 18). Cílem úkolů sestry při péči o žilní vstupy je udržování průchodnosti vstupů, zajištění maximální délky používání a aseptickým ošetřováním zabránění vzniku infekcí. Po řádné kontrole dokumentace, kdy je vše zaznamenáno a vyplněno sestra nakládá s odpady. Vše, co bylo kontaminováno cytostatickými léčivými je cytostatický odpad a je nutné s ním nakládat podle platných vyhlášek (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 137-139).

4.2 Úloha sestry při hematologické toxicitě

Poruchy krvetvorby jsou nejčastějším dávkou limitujícím nežádoucím účinkem systémové chemoterapie. Obecně se dá říct, že preventivní opatření, s výjimkou podání růstových faktorů myeloidní řady, neexistují. Proto preventivní edukaci na toto téma sestra nemůže pacientovi zavčas předat (Krška, Hoskovec, Petruželka a kolektiv, 2014, s. 133). Dlouhodobé podání cytostatik má tedy za následek patologii v krevním obrazu, proto další úlohou sestry je opakované sledování hodnot krevního obrazu. Pacient bývá vybaven žádankou a často si odběry zajistí samostatně. V případě poklesu některých krevních složek sestra neprodleně informuje lékaře a rozhoduje se o dalším průběhu léčby, v některých případech bývá podání cytostatik pozastaveno. Edukace sestry je velmi důležitá v případě trombocytopenie, kdy pacienta musí informovat o opatrnosti např. při holení a o obecné opatrnosti týkající se pádů a úrazů. V případě leukocytopenie bývají pacientovi doporučena režimová opatření a zásadní vyhýbání se možnému infekčnímu agens (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 18).

4.3 Úloha sestry při gastrointestinální toxicitě

S nauzeou a zvracením úzce souvisí příprava a typ jídla, sestra proto vždy doporučuje, aby jídlo bylo čerstvé a bez zápachu. Vhodné je také podávání po malých porcích a zvýšený příjem tekutin (Vaňásek, Čermáková, Kolářová, 2013, s. 18). V případě průjmu je vhodné vyřadit mléčné výrobky a čerstvé ovoce, včetně kompotů. Vhodné potraviny, které se běžně podávají při dlouhotrvajících průjmech je rýže, těstoviny, vařená zelenina bez slupek, mrkev, banány, vařené brambory a libové maso. Velmi důležitý je přísun dostatečného množství tekutin, protože s opakovanými průjmy hrozí riziko dehydratace. Pokud průjem doprovázejí

i bolesti břicha, přidávají se k antidiarhoikům i analgetika. Důležitá je i vhodná hygiena a prodyšné bavlněné spodní prádlo (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 146-147). Co se týká problematiky stomatitid, které se často objevují po aplikaci antimetabolitů, zde je v rámci prevence možná plná sanace chrupu před zahájením léčby a také edukace o dietních opatřeních, mezi potraviny zcela nevhodné se řadí horká a kořeněná jídla, dále kouření tabáku a konzumace destilátů. Z dalších preventivních opatření je zvýšená hygiena dutiny ústní před, během série chemoterapie i po ukončení, lze ústa několikrát denně vyplachovat roztokem ze šalvěje. Pokud již stomatitida vznikne, je léčba zaměřena proti bolesti a na prevenci rozvoje bakteriální a mykotické infekce. K potlačení bolesti se často používají lokální anestetika (Krška, Hoskovec, Petruželka a kolektiv, 2014, s. 134). Po své dráždivé účinky nejsou obecně doporučovány roztoky s obsahem alkoholu, naopak zklidňující pocit mohou navozovat i prosté výplachy studenou vodou, ideálně balenou nebo alespoň převařenou. Teplotu a frekvenci výplachů by si měl určit sám pacient, v takových intervalech, aby mu to bylo co nejpříjemnější (Vokurka et al., 2014, s. 129).

4.4 Úloha sestry při kožní toxicitě

V případě alopecie sestra včas a pravdivě informuje o skutečnostech, které pravděpodobně po podání cytostatik nastanou. Dále ověří, zda pacient získal poukaz na paruku, podněcuje ho k sebezpřijetí a ujistí ho, že ukončení léčby vlasy opět narostou. V situaci kožní toxicity ve formě exantému či puchýřků je nutné poučení pacienta o správné péči o pokožku. Vhodné je udržovat kůži suchou a čistou, při hygieně nepoužívat mýdlo, deodoranty, tělová mléka a jinou kosmetiku. Preferuje se také hygiena formou sprchy před celkovou koupelí, protože je zde snaha o zachování suchých pustulek, při častém kontaktu vodou by došlo k mokvání a případné infekci. Vhodné je také šetrné osušení bavlněným ručníkem. V případě vlhké deskvamace je vhodné, aby kůže byla ošetřována za aseptických podmínek, nejčastěji se používají masti typu . Kůži lze také promazávat Infadolanem, při bolesti je vhodné podání analgetik. Při mokvání puchýřů je možné oplachovat ránu fyziologickým nebo Ringerovým roztokem, při dezinfekci je vhodné použít nedráždivý typ a nakonec lehce pokrýt sterilním mulovým čtvercem (Vorlíček, Abrahámová, Vorlíčková a kolektiv, 2012, s. 145). U nemocných léčených 5-fluorouracilem sestra doporučuje, aby se po dobu série chemoterapie vyhýbali slunci (Krška, Hoskovec, Petruželka a kolektiv, 2014, s. 137).

5 Odborná rešerše zahraničných klinických štúdií

Americká spoločnosť pro klinickú onkologiu již niekoľko let provádí randomizované štúdie, pri ktorých hodnotí, či liečebná kombinácia režimu Folfox s cetuximabom bude mať u nemocných lepšiu celkovú mieru odpovedi, než pri pouhých liečbách cytostatiky, v tomto prípade režimom Folfox. Pred zahájením liečby Cetuximabom je vždy ziskúman vliv mutácie KRAS, pokiaľ je mutácia KRAS prokázána, jedná sa o jedno z predvídateľných kritérií výberu pri rozhodovaní o pripojení biologického liečby. Pacienti s metastazujúcim kolorektálnym karcinómom s expresiou EGFR boli na základe svobodného informovaného souhlasu zaradení do multicentrické, otvorenej randomizovanej štúdie, porovnávajúcej bezpečnosť a účinnosť cetuximabu. Liečba probíhala do progresie nemoci alebo do neprijateľnej toxicity. Radiologické posúdenie pomocou zobrazovacích metód bolo prováděno každých 8 týždňov. Primárnym cieľom bolo zhodnotiť, či najlepšia potvrzená celková miera odpovedí cetuximabu a Folfox bude lepšia než u samotného režimu Folfox. Po celú dobu boli sledované a hlásené všetky nežiaduce účinky liečby. 169 pacientov bolo liečených samotným režimom Folfox a ďalších 168 navyše Cetuximabom, štúdie probíhaly v 79 centrech. Průměrná doba liečby bola 24 týždňov. Objavovali sa kožné reakcie po cetuximabu a dávky cytostatik boli redukované kvôli reakciám hematologickým a neurologickým. V 90 % sa objavila vyrážka po biologickom liečbe a v 71 % myelotoxicita. Najlepe potvrzená miera liečebnej odpovedi v kombinácii s cetuximabom bola 46 %, u liečby iba režimom Folfox miera odpovedi 36 %. V dobe štúdie bolo zomrelo 111 pacientov, 60 pacientov (35 %) v skupine liečenej cetuximabom i režimom Folfox a 51 pacientov (30 %) v skupine liečenej samotným režimom Folfox. Žiadne úmrtia nesouviselo priamo s podaním biologického liečby. Na základe randomizovaných štúdií, aktuálne v fázi štúdie III bolo prokázáno, že pridanie cetuximabu k režimu Folfiri významne predlžuje dobu prežitia, dokonca i bez progresie ochorenia. Nutno ešte doplniť, že stav mutácie KRAS je silným prediktívnym faktorom vo vzťahu k účinnosti liečby (Bokemeyer et al., 2009, s. 663-671).

Jiná randomizovaná štúdie prováděná taktiež Americkou spoločnosťou sa týka pridania panitumumabu do režimu na bázi oxaliplatinu a irinotekanu spolu s bevacizumabom. Do štúdie bolo zaradených 823 a 230 pacientov, radiologická kontrola probíhala každých 12 týždňov. Během liečby panitumumabom sa objavila závažná toxicita, ktorá v niekoľkých desiatkach prípadov vedla k ukončeniu liečby. Jednalo sa predovšetkým o kožnú toxicitu (36 %), průjem (24 %) a ťažké infekcie (19 %). Závěr randomizovanej štúdie priniesol poznánie, že pridanie panitumumabu

k léčbě bevacizumabem a chemoterapií na bázi oxaliplatinu nebo irinotekanu vede ke zvýšení toxicity a nijak významně neovlivňuje medián přežití (Hecht et al., 2009, s. 672-680).

Další Americká studie univerzity Duke se zabývala výzkumem bevacizumabu. Z celkového množství 813 pacientů s dosud neléčeným metastatickým kolorektálním karcinomem, bylo náhodně vybráno 402 pacientů, kterým byl podáván režim irinotekanu, fluorouracilu a leukovorinu s biologickou léčbou bevacizumabem, jednalo se o dávku 5 mg na kilogram tělesné hmotnosti jednou za dva týdny. Zbylým 411 pacientům byl podáván stejný cytostatický režim, kromě cílené léčby jim bylo podáno placebo. Hlavním cílem studie bylo zjištění míry přežití v porovnání s placebo lékem. Stav nádoru byl hodnocen každých 12 týdnů pomocí zobrazovacích metod. Po léčbě bevacizumabem byly hlášeny nežádoucí účinky typu vyrážky, proteinurie, krvácení a trombózy. Střední doba přežití u skupiny s bevacizumabem byla stanovena na 20,3 měsíců a ve skupině druhé, které bylo místo biologické léčby podáváno placebo se medián přežití stanovil na 15,6 měsíců. Studie byla tedy zakončena s výsledkem, že přidání bevacizumabu k kombinované chemoterapii na bázi fluorouracilu vede k statisticky významnému a klinicky významnému zlepšení přežití u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (Hurwitz et al., 2004, s. 2335-2342).

II. PRAKTICKÁ ČÁST

Praktická část diplomové práce je věnována popisu průzkumné sondy, která byla zaměřena především na intoleranci inovativních léčiv v onkologii. V úvodní části jsou uvedeny průzkumné otázky a stanoveny hypotézy. V další části je popsána metodika výzkumu, je také představen soubor respondentů. Analýza zjištěných dat je prezentována pomocí tabulek a grafů. Závěr praktické části uzavírá diskuze, kde jsou porovnávána zjištěná data s daty již známými z odborné literatury či z jiných výsledků průzkumných sond, poslední strana praktické části se zabývá zhodnocením limitů průzkumu.

6 Cíle průzkumu

Před zahájením průzkumu byly stanoveny cíle.

1. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů vyskytuje hematologická toxicita po podání vybraných léčiv.
2. Zjistit míru výskytu gastrointestinální toxicity po podání léčiv u sledovaných respondentů.
3. Zjistit do jaké míry se u sledovaných respondentů vyskytuje kožní toxicita po podání vybraných léčiv.
4. Zjistit v jakém zastoupení se u sledovaných respondentů vyskytuje neurologická toxicita po podání vybraných léčiv.
5. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů objevují infekční komplikace spojené s podáním léčivých přípravků.
6. Zjistit, zda se u sledovaných respondentů vyskytují alergické reakce spojené s bezprostředním podáním léčivých přípravků.

6.1 Průzkumné otázky

1. Jaký je výskyt hematologické toxicity po podání vybraných léčiv u sledovaných respondentů?
2. V jakém zastoupení se u sledovaných respondentů vyskytuje gastrointestinální toxicita?
3. V jaké míře se vyskytuje kožní toxicita u sledovaných respondentů?
4. Jaký je výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů?
5. Do jaké míry se u sledovaných respondentů vyskytují infekční komplikace po podání vybraných léčiv?
6. V jakém zastoupení se vyskytují alergické reakce po podání vybraných léčiv u respondentů?

6.2 Hypotézy

1. H_1 : Výskyt hematologické toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

H_0 : Výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A : Výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

2. H_2 : Výskyt gastrointestinální toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

H_0 : Výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A : Výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

3. H₃: Výskyt kožní toxicity se bude více objevovat u biologické léčby ve srovnání s cytostatiky.

H₀: Výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání biologické léčby a cytostatik statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání biologické léčby a cytostatik statisticky významně liší.

4. H₄: Výskyt neurologické toxicity bude více pozorován u léčby obsahující oxaliplatinu ve srovnání s jinými cytostatiky.

H₀: Výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u léčby oxaliplatinou a léčbou jinými cytostatiky statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u léčby oxaliplatinou a léčbou jinými cytostatiky statisticky významně liší.

5. H₅: Výskyt infekčních komplikací bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

H₀: Výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

6. H₆: Výskyt alergických reakcí bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

H₀: Výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

7 Metodika průzkumu

Ke sběru dat a dosažení stanovených cílů byla zvolena metoda retrospektivního průzkumu. Pro sběr dat byl použit nestandardizovaný dotazník vlastní tvorby. Data a podklady pro praktickou část této práce byly vyhledávány v lékařské a ošetrovatelské dokumentaci, dále také v aplikačních listech pro podání cytostatické a biologické léčby. Převážná většina dat byla archivována v chorobopisech jednotlivých respondentů. Respondenti byli do průzkumné sondy zařazeni dle určitých kritérií, celkový počet zkoumaných respondentů je 61, v rámci liniové léčby se postupně soubor léčených snižoval, ale v rámci průzkumu bylo pracováno se všemi 61 respondenty, sledoval se jejich osud po celou dobu průzkumu. 4 respondenti byli v úvodu průzkumu vyřazeni, protože nesplňovali kritéria současné léčby cytostatik a biologické léčby. Sběr dat proběhl od prosince 2017 do března roku 2018. Po třídění dat byla validní data zpracována v programech Microsoft Excel a Statistica 12.

7.1 Charakteristika zkoumaného souboru

Respondenty průzkumného šetření byli pacienti léčení v komplexním onkologickém centru Pardubického kraje. Kritéria pro výběr respondentů byla diagnóza pokročilého nádoru gastrointestinálního traktu, dle klasifikace hodnocena stupněm III. a IV. a zahájení léčby režimy cytostatik spolu s cílenou biologickou léčbou Avastinem, Erbituxem, Vectibixem, Stivargou a Zaltrapem, tedy s takovými biologickými preparáty, které jsou indikovány pro léčbu nádorů gastrointestinálního traktu. Respondenti byli léčení v časovém úseku od února 2015 do února 2018.

7.2 Průběh průzkumu

Na počátku průzkumu bylo požádáno vedení komplexního onkologického centra o souhlas s průzkumem, který byl písemnou formou schválen. Tímto písemným souhlasem byl umožněn přístup k archivovaným chorobopisům, k lékařské a elektronické dokumentaci. Následovalo stanovení cílů práce a výzkumných hypotéz. Sledovaná problematika byla nastudována pomocí odborné literatury. Následný úkolem bylo sestavení řady průzkumných otázek, které byly zpracovány do formy nestandardizovaného dotazníku vlastní tvorby. Dotazník obsahoval 33 uzavřených otázek, kdy prvních 5 otázek sloužilo k představení souboru respondentů, další 3 otázky ukazovaly přehled typů léčiv používaných v jednotlivých

liniích, devátá otázka se zaměřila na důvody ukončení jednotlivých typů léčiv v rámci linií, následující 4 otázky se zabývaly skutečnostmi výskytu hematologické toxicity po podání vybraných léčiv, další 4 otázky sledovaly gastrointestinální toxicitu, následující 4 otázky pro změnu toxicitu kožní, další 4 otázky poukazují na neurologickou toxicitu po vybraných typech léčiv, následující 4 otázky zkoumají výskyt infekčních komplikací po podání vybraných preparátů a poslední 4 otázky poukazují na výskyt alergických reakcí na podané léčivo. Celkem bylo vyplněno 65 dotazníků na základě retrospektivního průzkumu, při třídění dat byli 4 respondenti, kteří nespĺňovali všechna kritéria pro zařazení do průzkumu vyřazení, návratnost zpracovaných dotazníků byla tedy 100 %, ale použitelnost validních dat z důvodu vyřazení některých respondentů byla 94 %. Získaná data byla vyhodnocena a zařazena do skupin pozitivních či negativních toxicit po vybraných typech léčiv. Výsledky byly zpracovány v tabulkách a grafech, které sloužily pro jejich následnou prezentaci. V posledním kroku byly ověřeny stanovené hypotézy za pomoci statistických testů významnosti.

8 Prezentace výsledků

8.1 Průzkumný vzorek

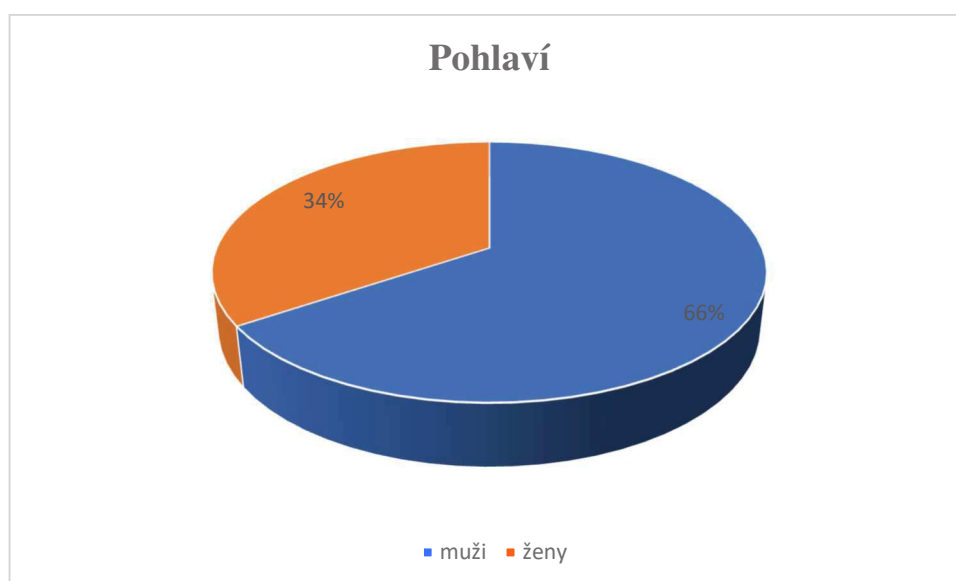
Základní charakteristiku respondentů je možné pozorovat v prvních 5 identifikačních otázkách. Jedná se o pohlaví, jejich věkové rozložení, lokalizaci nádoru v gastrointestinální oblasti, typ invazivního vstupu, kterým je aplikováno vybrané léčivo a míru přežití po zahájení 1. linie chemoterapie.

Otázka č. 1: Pohlaví respondentů

Tabulka 1 Přehled četností týkající se pohlaví respondentů

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
muž	40	40	65,58	65,58
žena	21	61	34,42	100,00
Celkem	61		100,00	

Do výzkumného šetření bylo zařazeno 40 mužů (65,58 %) a 21 žen (34,42 %) z celkového množství 61 (100 %) respondentů.



Obrázek 1 Pohlaví respondentů

Otázka č. 2: Věkové rozložení respondentů

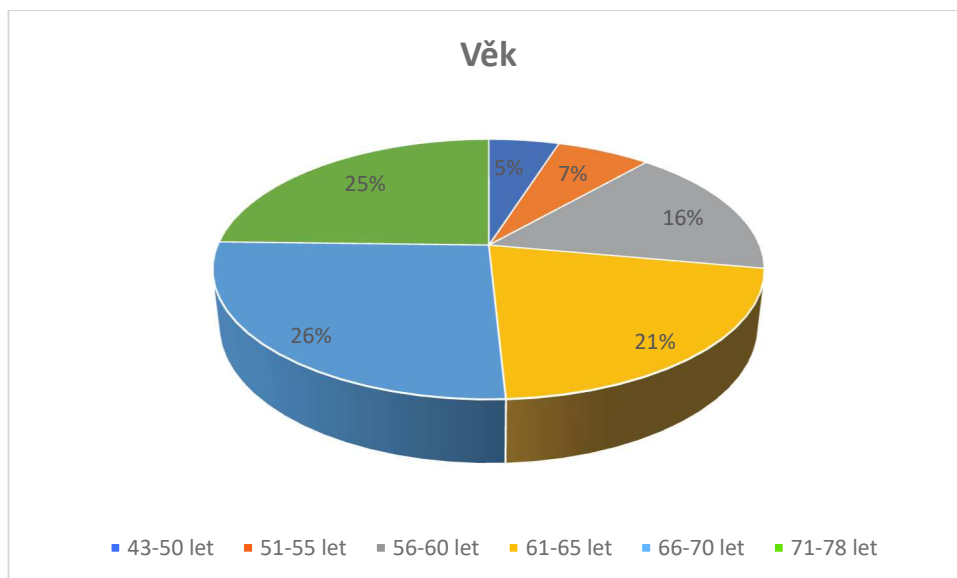
Tabulka 2 Přehled četností rozdělující věkové rozložení respondentů

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
43-50 let	3	3	4,91	4,91
51-55 let	4	7	6,55	11,47
56-60 let	10	17	16,39	27,80
61-65 let	13	30	21,31	49,18
66-70 let	16	46	26,22	75,40
71-78 let	15	61	24,59	100,00
Celkem	61		100,00	

3 respondenti výzkumného šetření (4,91 %) jsou ve věku 43-50 let, další 4 respondenti (6,55 %) se nacházejí ve věkové hranici 51-55 let, následující věková hranice je mezi 56-60 lety, která je zastoupena 10 respondenty (16,39 %). 13 respondentů (21,31 %) se nachází ve věkové hranici 61-65 let. Největší zastoupení respondentů je vidět ve věkové hranici 66-70 let, kdy počet sledovaných činí 16 respondentů (26,22 %). Druhou nejpočetnější věkovou hranicí je rozmezí mezi 71-78 lety, zde je počet respondentů 15 (24,59 %).

Tabulka 3 Popisná statistika věkového rozložení respondentů

	Popisné statistiky							
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
Věk	61	64,45902	66,00000	Vícenás.	4	43,00000	78,00000	7,868871



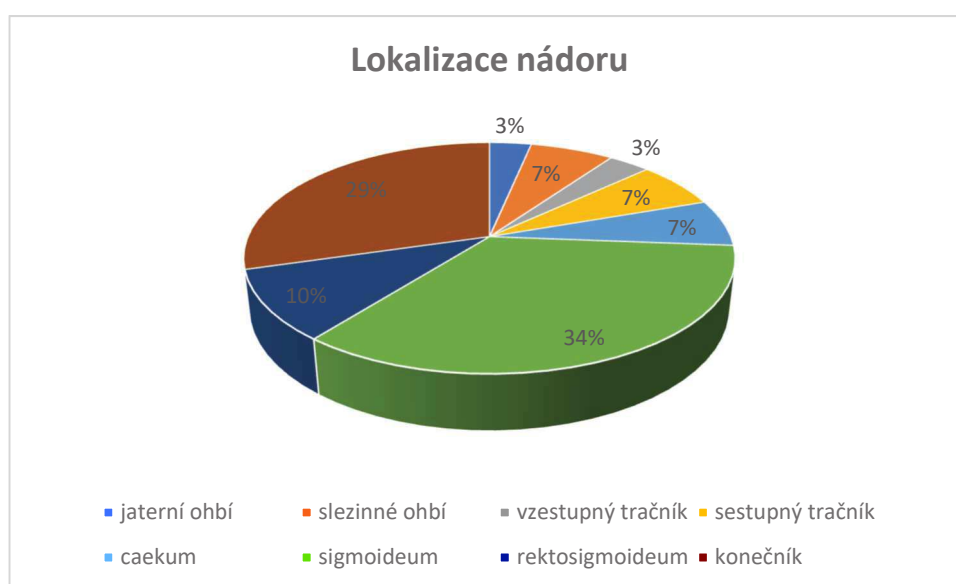
Obrázek 2 Věk respondentů

Otázka č. 3: Lokalizace nádoru v gastrointestinální oblasti

Tabulka 4 Přehled četností týkající se umístění nádoru v gastrointestinálním traktu

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
jaterní ohbí	2	2	3,27	3,27
slezinné ohbí	4	6	6,55	9,83
vzestupný tračník	2	8	3,27	13,11
sestupný tračník	4	12	6,55	19,67
caekum	4	16	6,55	26,22
sigmoideum	21	37	34,42	60,65
rektosigmoideum	6	43	9,83	70,49
konečník	18	61	29,51	100,00
Celkem	61		100,00	

U 2 respondentů (3 %) je nádor umístěn v oblasti jaterního ohbí, u dalších 4 (7 %) se nádor nachází v ohbím slezinném. Lokalita vzestupného tračníku je prokázána u 2 respondentů (3 %), naopak do lokalizace tračníku sestupného jsou zařazeni 4 respondenti (7 %). Oblast caeka je zasaženo nádorem u 4 respondentů (7 %). Nejčetnější zastoupení lokalizace nádoru je prokázáno u 21 respondentů (34 %), kdy se jedná o anatomickou lokalitu esovité kličky tlustého střeva. Následnou anatomickou lokalitou je přechod mezi esovitou kličkou do konečníku, zde se nachází počet 6 respondentů (10 %). Druhou nejpočetnější lokalitou je oblast konečníku, který má nádorově postiženo 18 respondentů (29 %).



Obrázek 3 Lokalizace nádoru u respondentů

Otázka č. 4: Typ invazivního vstupu k aplikaci léčiva

Tabulka 5 Přehled četností typu invazivního vstupu

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
port	55	55	90,16	90,16
periferní žilní katetr	6	61	9,84	100,00
Celkem	61		100,00	

Jednoznačně nejvyšší zastoupení je vidět u 55 respondentů (90,16 %), kdy je u sledovaných zaveden centrální žilní port. Zbytek 6 respondentů (9,84 %) má pro aplikaci léčiv zaveden periferní žilní katetr.



Obrázek 4 Typ invazivního vstupu u respondentů

Otázka č. 5: Míra přežití respondentů po zahájení 1. linie chemoterapie

Tabulka 6 Přehled četností týkající doby přežití v řádu měsíců po zahájení léčby

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
2-4 měsíce	4	4	6,55	6,55
5-8 měsíců	16	20	26,22	32,78
9-14 měsíců	10	30	16,39	49,18
15-18 měsíců	4	34	6,55	55,73
19-22 měsíců	5	39	8,19	63,93
přežívá nadále	22	61	36,06	100,00
Celkem	61		100,00	

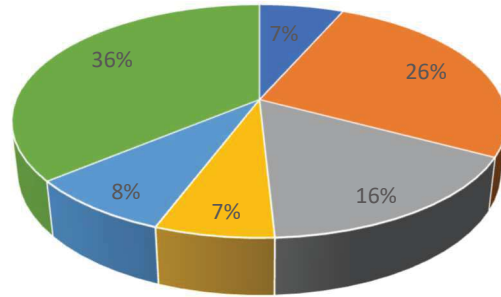
U 4 respondentů (6,55 %) je možno pozorovat přežití po zahájení léčby v rámci 2-4 měsíců. Druhou nejčetnější skupinu tvoří celkem 16 respondentů (26,22 %), u kterých je možno vidět přežití v rámci 5-8 měsíců po zahájení léčby. Přežití v řádu 9-14 měsíců je dle tabulky možno pozorovat u 10 respondentů (16,39 %). Malou skupinu respondentů tvoří míra přežití 15-18 měsíců, zde se jedná o 4 respondenty (6,55 %). 5 respondentů (8,19 %) po zahájení léčby přežilo 19-22 měsíců. Nejpočetnější skupina, která je tvořena 22 respondenty (36,06 %) přežívá nadále více než 32 měsíců po zahájení léčby v 1. linii, která přežívá i nyní v době průzkumu.

Tabulka 7 Popisná statistika doby přežití od zahájení léčby

	Popisné statistiky							
	N platných	Průměr	Medián	Modus	Četnost modu	Minimum	Maximum	Sm.odch.
Přežití	61	19,49180	15,00000	36,00000	22	2,000000	36,00000	13,30366

Z tabulky 7 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů, se vyskytuje 19 měsíc jako průměr přežití po zahájení léčby. Dále medián souboru se pohybuje okolo 15 měsíce, modus jako nejčastější hodnota je stanoven na 36 měsíc, nejvíce je respondentů, kteří přežívají více než 32 měsíců po zahájení léčby. Minimum přežití v řádu měsíců se pohybuje od 2 měsíce a maximum do 36 měsíce.

Přežití léčených po zahájení léčby

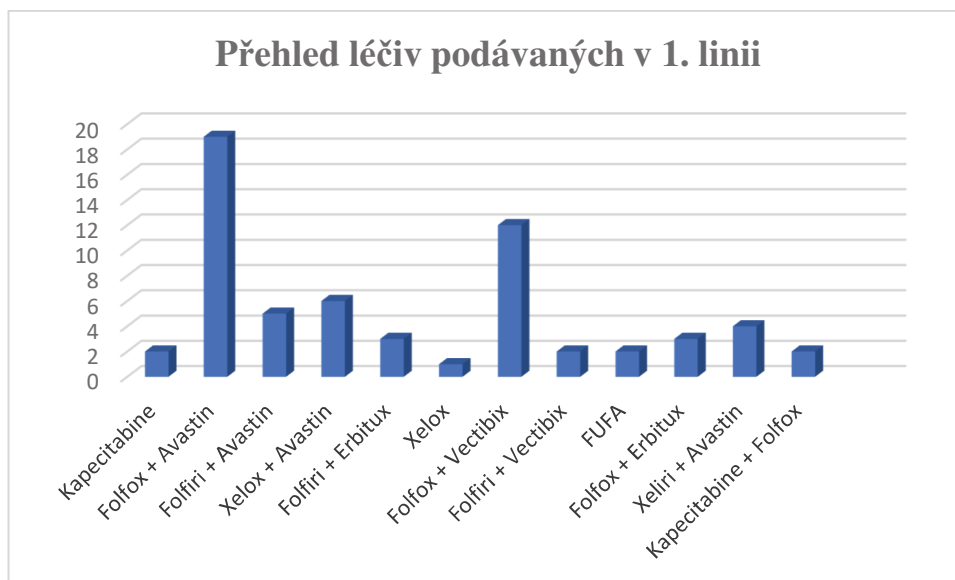


- 2-4 měsíce
- 5-8 měsíců
- 9-14 měsíců
- 15-18 měsíců
- 19-22 měsíců
- přežívá nadále

Obrázek 5 Přežití respondentů po zahájení 1. linie chemoterapie

8.2 Interpretace výsledků z dotazníku

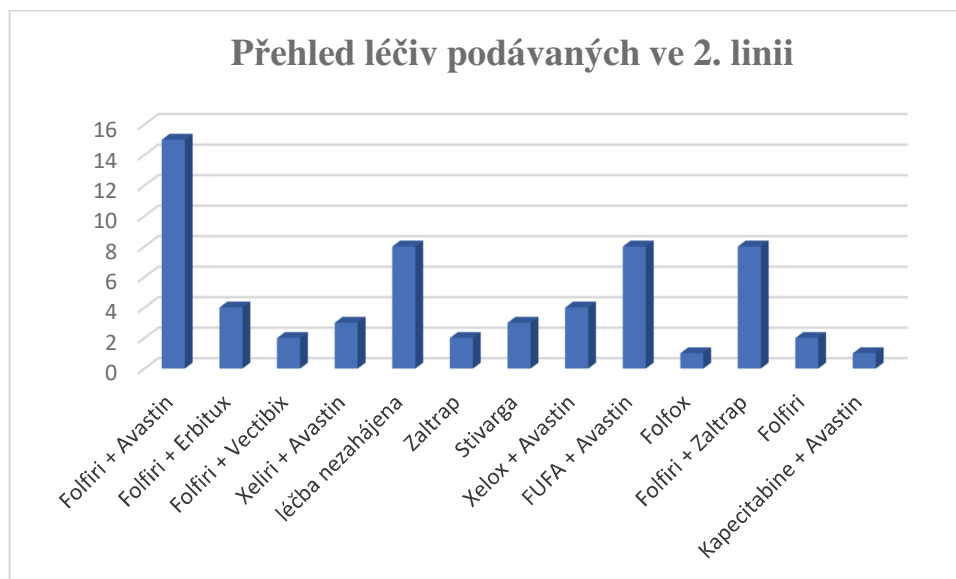
Otázka č. 6: Přehled léčiv podávaných v 1. linii



Obrázek 6 Přehled kombinací léčiv podávaných v 1. linii

V 1. linii byla léčba zahájena u 61 respondentů (100 %). U 2 respondentů (3 %) je podávána léčba Kapecitabinem ve formě tablet. Nejčetnější zastoupení respondentů je možno pozorovat u léčby režimem Folfox + Avastin, která je zastoupena 19 respondenty (31 %). Dalších 5 respondentů (8 %) je léčeno obdobným režimem Folfiri + Avastin. U jiných 6 respondentů (10 %) je možno pozorovat terapii Xelox + Avastin. Režim Folfiri + Erbitux proběhl u 3 respondentů (5 %). Pouhý 1 respondent (2 %) byl léčen samostatným režimem Xelox. Druhá nejčetnější skupina představuje režim Folfox + Vectibix, jedná se zde o 12 respondentů (20 %). Obdobná léčba Folfiri + Vectibix je viděna u 2 respondentů (3 %). Samostatný režim FUFA byl v 1. linii aplikován 2 respondentům (3 %). U 3 respondentů (5 %) je možno pozorovat podání režimu Folfox + Erbitux. U dalších 4 respondentů (7 %) je viděn režim 1. linie Xeliri + Avastin. Pro jiné 2 respondenty (3 %) platí podání režimu Kapecitabine + Folfox.

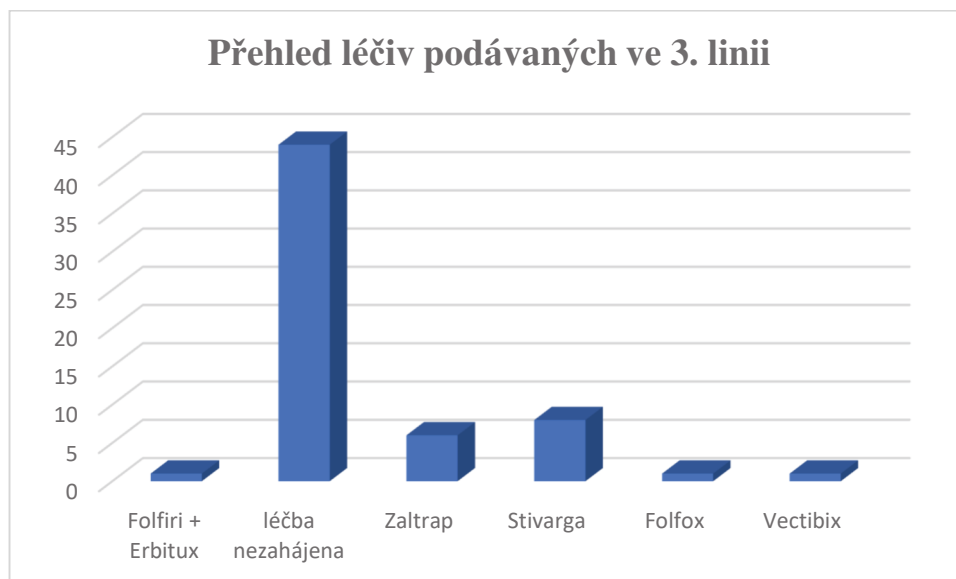
Otázka č. 7: Přehled léčiv podávaných ve 2. linii



Obrázek 7 Přehled kombinací léčiv podávaných ve 2. linii

Ve 2. linii byla léčba zahájena u 53 respondentů (100 %). Nejčtenější zastoupení je možno pozorovat u 15 respondentů (25 %), kde je podávána léčba 2. linie režimu Folfiri + Avastin. U dalších 4 respondentů (6 %) je možno vidět léčbu režimem Folfiri + Erbitux. Jiní 2 respondenti (3 %) jsou léčeni režimem Folfiri + Vectibix. U dalších 3 respondentů (5 %) je možno pozorovat terapii Xeliri + Avastin. U 8 respondentů (13 %) léčba 2. linie nebyla zahájena, většinou z důvodu progresu celkového stavu, kdy byl zvolen režim best supportive care nebo v případě, že respondent zemřel již za podání léčby v 1. linii. U 2 respondentů (3 %) bylo zahájeno podání Zaltrapu. U jiných 3 respondentů (5 %) byla zahájena léčba 2. linie preparátem Stivarga. 4 respondenti (7 %) jsou léčeni režimem Xelox + Avastin. Režim FUFA + Avastin byl ve 2. linii aplikován 8 respondentům (13 %). Pouhý 1 respondent (2 %) byl léčen samostatným režimem Folfox. Jiných 8 respondentů (13 %) bylo léčeno režimem 2. linie Folfiri + Zaltrap. Pro jiné 2 respondenty (3 %) platí podání samostatného režimu Folfiri. Pro zbývajících 1 respondenta (2 %) ze sledovaného souboru platí podání léčby Kapecitabinu + Avastin.

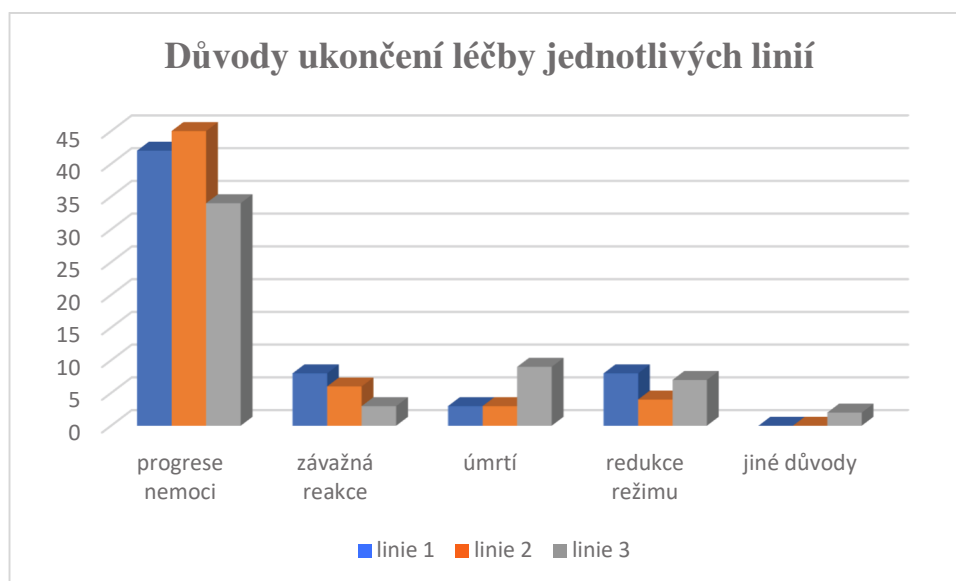
Otázka č. 8: Přehled léčiv podávaných ve 3. linii



Obrázek 8 Přehled kombinací léčiv podávaných ve 3. linii

Ve 3. linii byla léčba zahájena u 17 respondentů (100 %). U jednoho respondenta (2 %) je možno pozorovat léčbu 3. linie režimem Folfiri + Erbitux. Jednoznačně nejčetnější zastoupení je u 44 respondentů (72 %), u kterých nebyla léčba 3. linie podána, nejčastěji z důvodu úmrtí respondenta ve 2. linii léčby, či při ukončení celkové léčby po zvolení režimu best supportive care. U dalších 6 respondentů (10 %) se používá samostatný režim preparátem Zaltrap. U jiných 8 respondentů (13 %) je možno vidět režim preparátu Stivarga. Jeden respondent (2 %) byl ve 3. linii léčen režimem Folfox a poslední respondent (2 %) ze souboru byl léčen samostatným režimem biologické léčby Vectibix.

Otázka č. 9: Důvody ukončení léčby jednotlivých linií



Obrázek 9 Důvody ukončení léčby jednotlivých linií

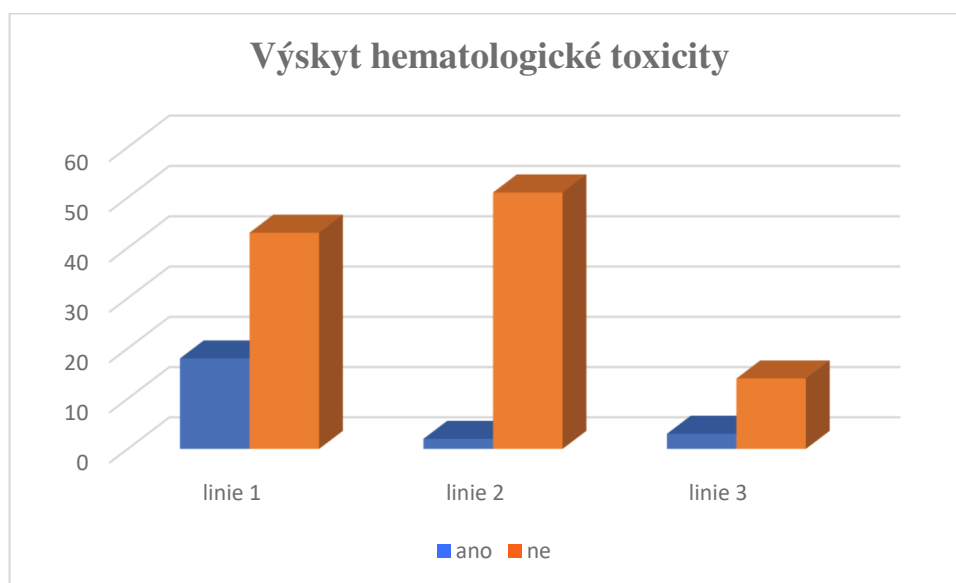
Volba léčby 1. linie byla ukončena u 42 respondentů (69 %) z důvodu progrese jejich choroby, tato léčba přestala být již účinná. U dalších 8 respondentů (13 %) byla léčba přerušena

a následně ukončena z důvodu závažné reakce na podané léčivo. 3 respondenti (5 %) zemřeli během opakovaného podávání cyklů 1. linie. U 8 respondentů (13 %) došlo během cyklů 1. linie k redukcí režimů léčiv, většinou z důvodu nežádoucích reakcí. Žádný respondent (0 %) neukončil léčbu z jiných důvodů.

Volba léčby 2. linie byla ukončena u 45 respondentů (78 %) opět z důvodu progrese jejich choroby, kdy progrese byla stanovena dle výsledků zobrazovacích metod. Dalších 6 respondentů (10 %) mělo po podání léčiva závažnou reakci, že musela být zvolená linie předčasně ukončena. 3 respondenti (5 %) zemřeli během podávání cyklů léčiv 2. linie a u zbylých 4 respondentů (7 %) došlo k redukcí plánovaných léčiv 2. linie z důvodu nežádoucí reakce po podání. Žádný respondent (0 %) neukončil léčbu z jiných důvodů.

Volba léčby 3. linie byla aktivně ukončena u 34 respondentů (62 %) z opětovného důvodu progrese onemocnění, po této léčbě byl zaveden tzv. léčebný režim best supportive care. U 3 respondentů (5 %) byla léčba 3. linie ukončena z důvodu závažné reakce na léčivo. 9 respondentů (16 %) zemřelo během léčby 3. linií, u dalších 7 respondentů (13 %) došlo k redukcí podávaných léčiv pro jejich nežádoucí účinky. U 2 respondentů (4 %) došlo k ukončení léčby z jiných důvodů, jednalo se o negativní revers ze strany 2 respondentů.

Otázka č. 10: Výskyt hematologické toxicity jednotlivých linií



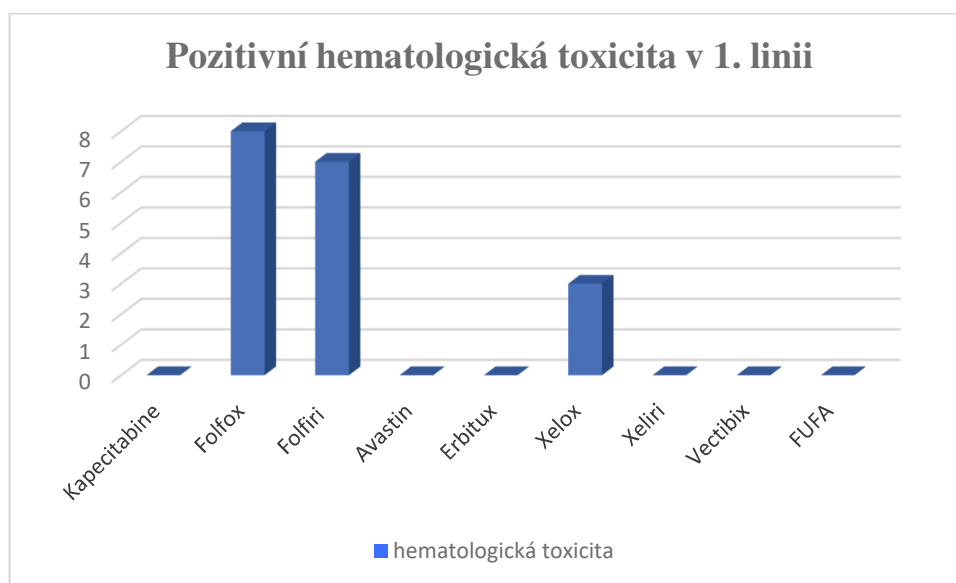
Obrázek 10 Hematologická toxicita po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 18 respondentů (30 %) objevil nežádoucí příznak hematologické toxicity, u zbylých 43 respondentů (70 %) nebyla hematologická toxicita prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky týkající se hematologické toxicity objevily u 2 respondentů (4 %), u zbylých 51 respondentů (96 %) nebyla hematologická toxicita prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie byl příznak hematologické toxicity zachycen u 3 respondentů (18 %) a u zbylých přeživších 14 respondentů (82 %) nebyla hematologická toxicita zachycena. Léčba 3. linie byla tedy zahájena u 17 respondentů (100 %).

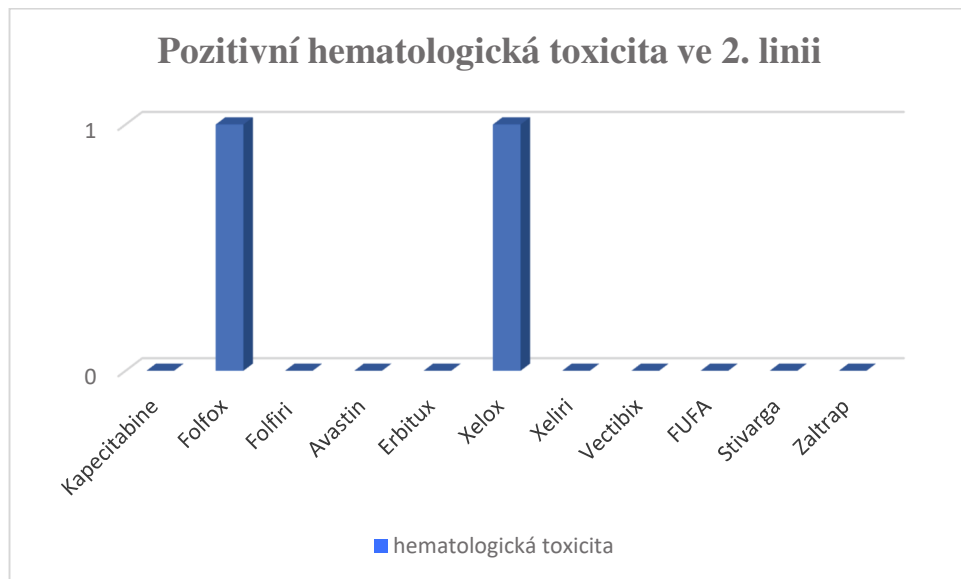
Otázka č. 11: Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní hematologickou toxicitou



Obrázek 11 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní hematologickou toxicitou

Obrázek 11 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Hematologická toxicita se objevila u 18 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Po aplikaci preparátu Folfox se hematologická toxicita vyskytla u 8 respondentů (44 %), u dalších 7 respondentů (39 %) se výskyt hematologické toxicity objevil po aplikaci léčiva Folfiri. U dalších 3 respondentů (17 %) byla tato toxicita zpozorována po preparátu Xelox. Hematologická toxicita se ve všech 3 případech týkala leukocytopenie, trombocytopenie či pancytopenie. U ostatních léčiv nebyla hematologická toxicita v 1. linii zaznamenána.

Otázka č. 12: Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní hematologickou toxicitou



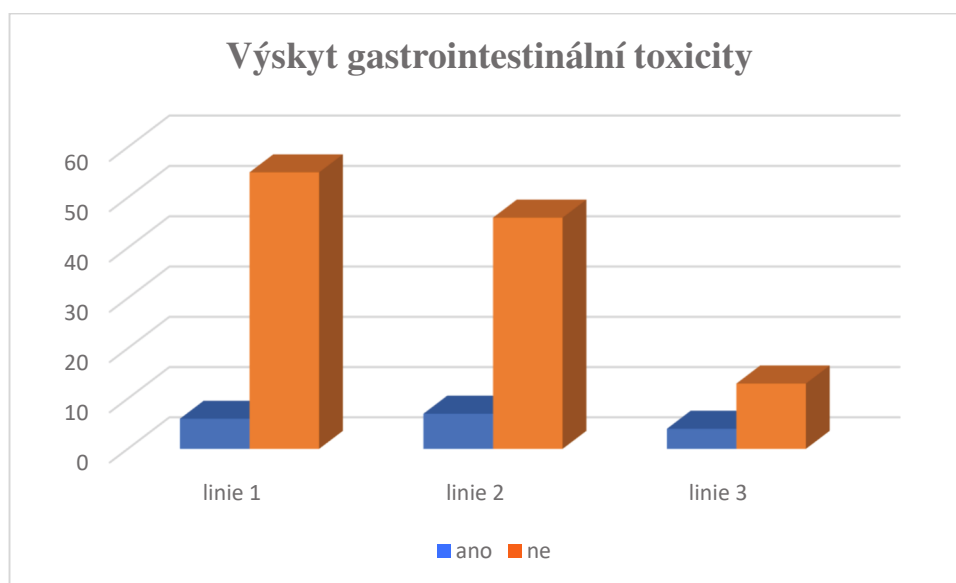
Obrázek 12 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní hematologickou toxicitou

Obrázek 12 ukazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Hematologická toxicita se objevila u 2 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Po aplikaci preparátu Folfox se hematologická toxicita vyskytla u 1 respondenta (50 %), u zbývajícího 1 respondenta (50 %) se tato toxicita vyskytla po aplikaci léčiva Xelox. Hematologická toxicita se ve všech 2 případech týkala leukocytopenie a trombocytopenie. U ostatních léčiv nebyla hematologická toxicita ve 2. linii zaznamenána.

Otázka č. 13: Přehled léčiv ve 3. linii s pozitivní hematologickou toxicitou

Hematologická toxicita se objevila u 3 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Ve všech 3 případech, tedy u 3 respondentů (100 %) se jednalo o hematologickou toxicitu způsobenou lékem Stivarga. Hematologická toxicita se zde týkala trombocytopenie. U ostatních léčiv nebyla hematologická toxicita ve 3. linii zaznamenána.

Otázka č. 14: Výskyt gastrointestinální toxicity jednotlivých linií



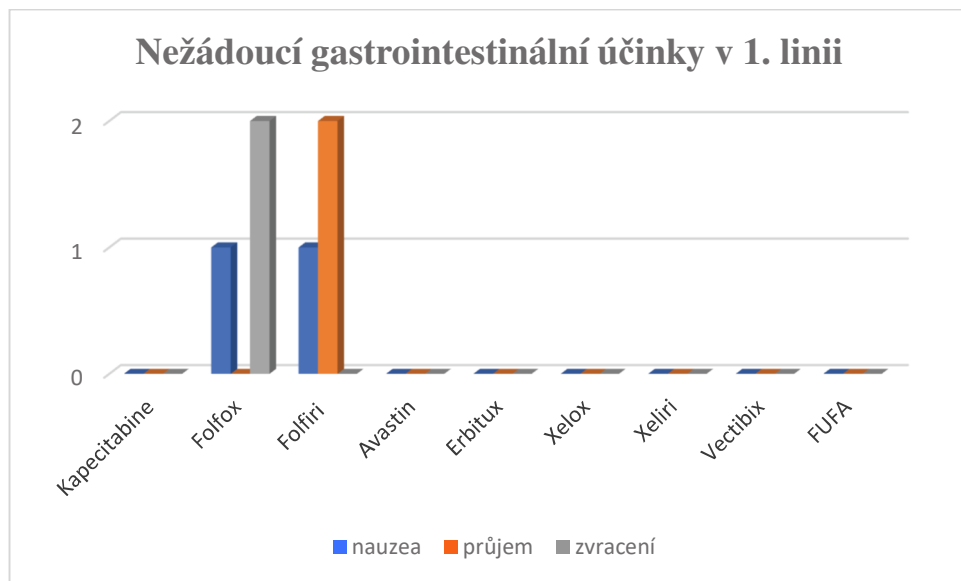
Obrázek 13 Gastrointestinální toxicita po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 6 respondentů (10 %) objevil nežádoucí příznak gastrointestinální toxicity, u zbylých 55 respondentů (90 %) nebyla gastrointestinální toxicita prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky týkající se gastrointestinální toxicity objevily u 7 respondentů (13 %), u zbylých 46 respondentů (87 %) nebyla gastrointestinální toxicita prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie byl příznak gastrointestinální toxicity zachycen u 4 respondentů (24 %) a u zbylých přeživších 13 respondentů (76 %) nebyla gastrointestinální toxicita zachycena. Léčba 3. linie byla tedy zahájena u 17 respondentů (100 %).

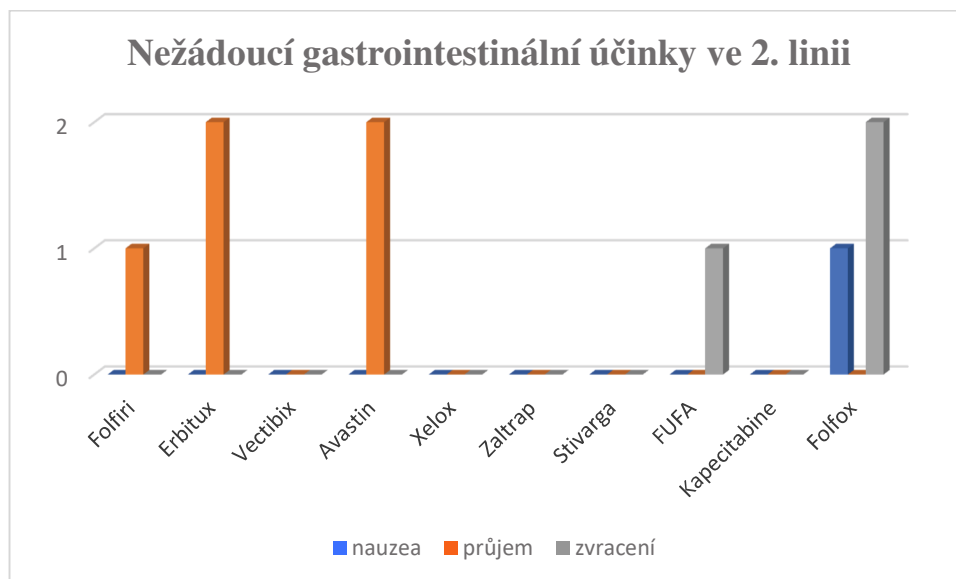
Otázka č. 15: Vybraná léčiva 1. linie s pozitivní gastrointestinální toxicitou



Obrázek 14 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní gastrointestinální toxicitou

Obrázek 14 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Gastrointestinální toxicita se objevila u 6 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Po aplikaci preparátu Folfox se u 1 respondenta (17 %) objevila nauzea, u dalších 2 respondentů (33 %) zvracení. Léčivo Folfiri způsobilo 1 (17 %) respondentovi nauzeu a 2 zbylým respondentům (33 %) průjem. U ostatních léčiv nebyla gastrointestinální toxicita v 1. linii zaznamenána.

Otázka č. 16: Vybraná léčiva 2. linie s pozitivní gastrointestinální toxicitou



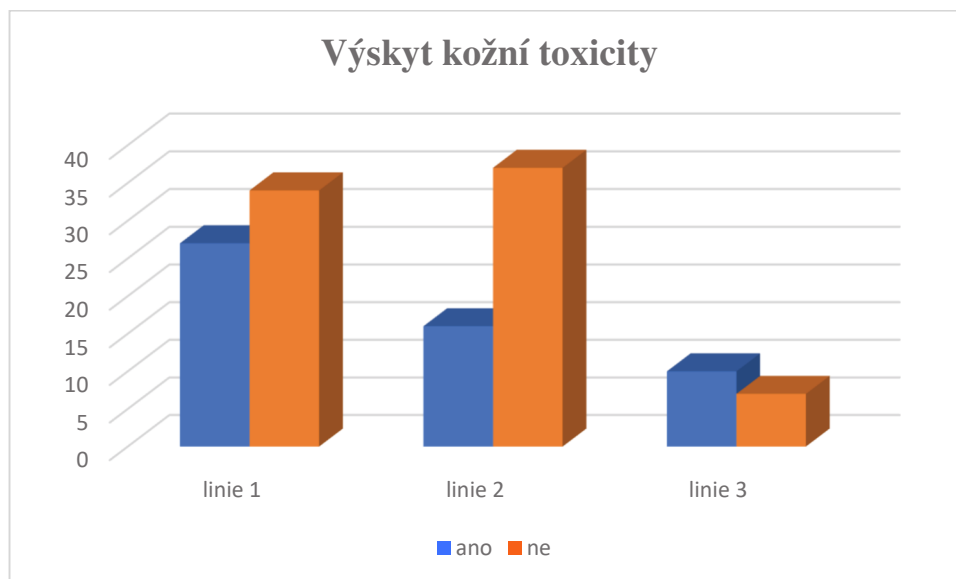
Obrázek 15 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní gastrointestinální toxicitou

Obrázek 15 ukazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Gastrointestinální toxicita se objevila u 7 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Po aplikaci preparátu Folfiri se u 1 respondenta (14%) objevil průjem. Průjem se také objevil u dalších 2 respondentů (29 %) po léčivu Erbitux. Režim FUFA způsobil 1 respondentovi (14 %) zvracení. Jiný 1 respondent (14 %) po podání Folfoxu pocíťoval nauzeu a u zbylých 2 respondentů (29 %) Folfox způsobil zvracení. U ostatních léčiv nebyla gastrointestinální toxicita ve 2. linii zaznamenána.

Otázka č. 17: Přehled léčiv 3. linie s pozitivní gastrointestinální toxicitou

Gastrointestinální toxicita se objevila u 4 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Ve všech 4 případech, tedy u 4 respondentů (100 %) se jednalo o průjem způsobený lékem Stivarga. U ostatních léčiv nebyla gastrointestinální toxicita ve 3. linii zaznamenána.

Otázka č. 18: Výskyt kožní toxicity jednotlivých linií



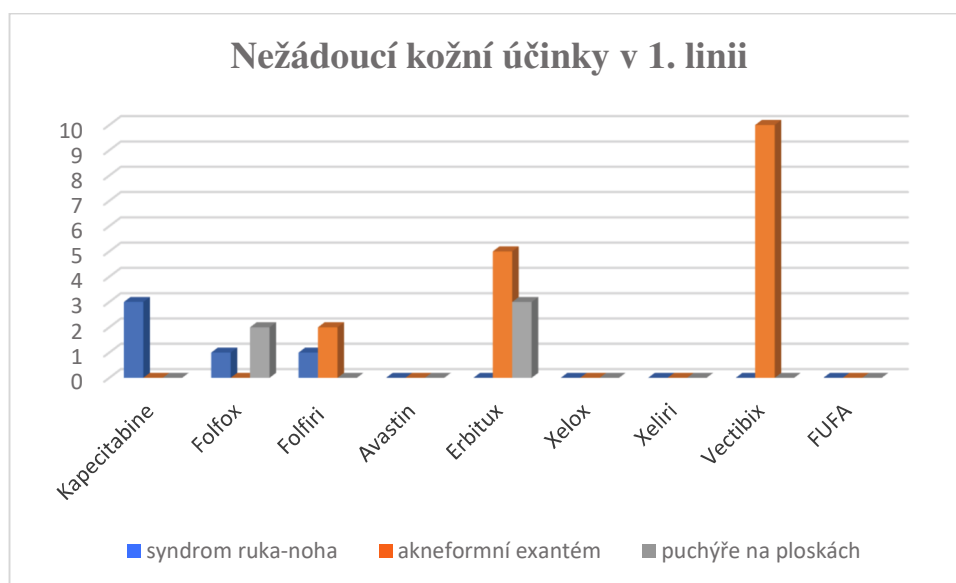
Obrázek 16 Kožní toxicita po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 27 respondentů (44 %) objevil nežádoucí příznak kožní toxicity, u zbylých 34 respondentů (56 %) nebyla kožní toxicita prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky týkající se kožní toxicity objevily u 16 respondentů (30 %), u zbylých 37 respondentů (70 %) nebyla kožní toxicita prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie byl příznak kožní toxicity zachycen u 10 respondentů (59 %) a u zbylých přeživších 7 respondentů (41 %) nebyla kožní toxicita zachycena. Léčba 3. linie byla tedy zahájena u 17 respondentů (100 %).

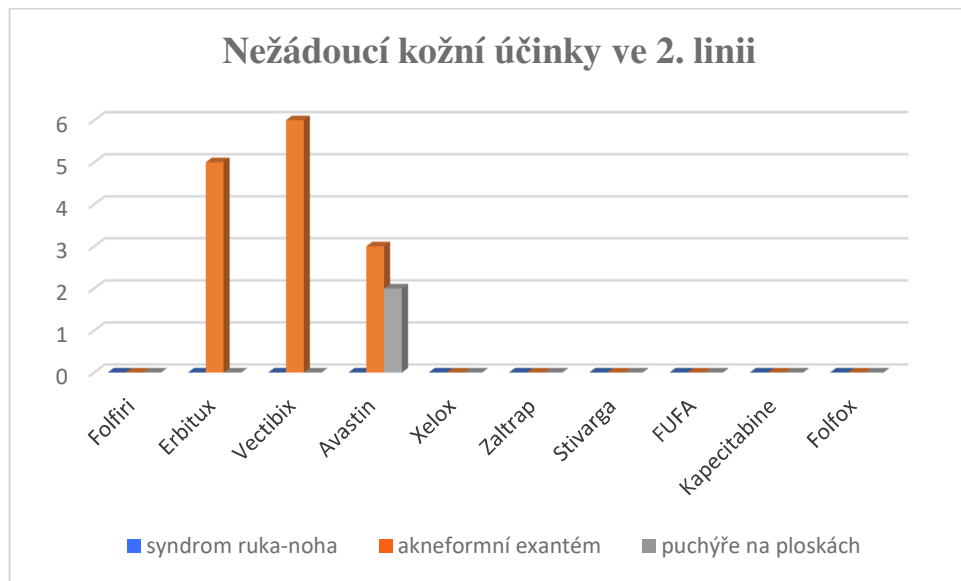
Otázka č. 19: Vybraná léčiva 1. linie s pozitivní kožní toxicitou



Obrázek 17 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní kožní toxicitou

Obrázek 17 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Kožní toxicita se objevila u 27 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 3 respondentů (10 %) byl po perorálním podání Kapecitabinu diagnostikován syndrom ruka-noha. U 1 respondenta (4 %) se tento syndrom objevil také po podání režimu Folfox, dále tento preparát způsobil 2 respondentům (8 %) puchýře na ploskách. U režimu Folfiri se u 1 respondenta (4 %) objevil syndrom ruka-noha, dále u dalších 2 respondentů (8 %) vznikl akneiformní exantém. Biologický preparát Erbitux způsobil 5 respondentům (19 %) akneiformní exantém a jiným 3 respondentům (10 %) puchýře na ploskách. Nejčetnějším léčivem, které způsobilo akneiformní exantém u 10 respondentů (37 %) byl biologický preparát Vectibix. U ostatních léčiv nebyla kožní toxicita v 1. linii zaznamenána.

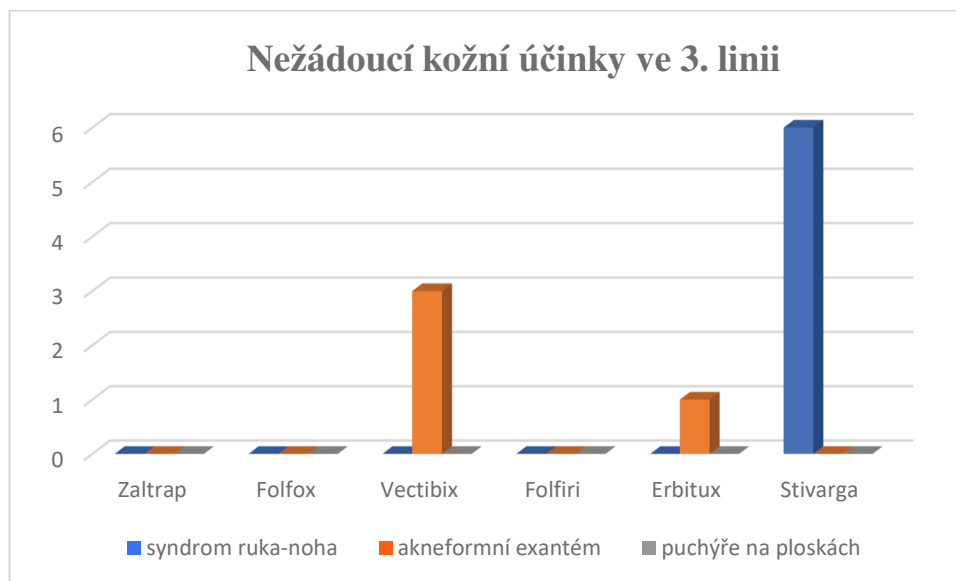
Otázka č. 20: Vybraná léčiva 2. linie s pozitivní kožní toxicitou



Obrázek 18 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní kožní toxicitou

Obrázek 18 ukazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Kožní toxicita se objevila u 16 respondentů (100 %) po podání vybraných léčiv. U 5 respondentů (31 %) byl zaznamenán výskyt akneiformního exantému po léčivu Erbitux. U jiných 6 (37 %) respondentů tento exantém způsobilo podání Vectibixu. Další biologický preparát Avastin způsobil opět u 3 respondentů (19 %) akneiformní exantém a u zbylých 2 respondentů (13 %) puchýře na ploskách. U ostatních léčiv nebyla kožní toxicita ve 2. linii zaznamenána.

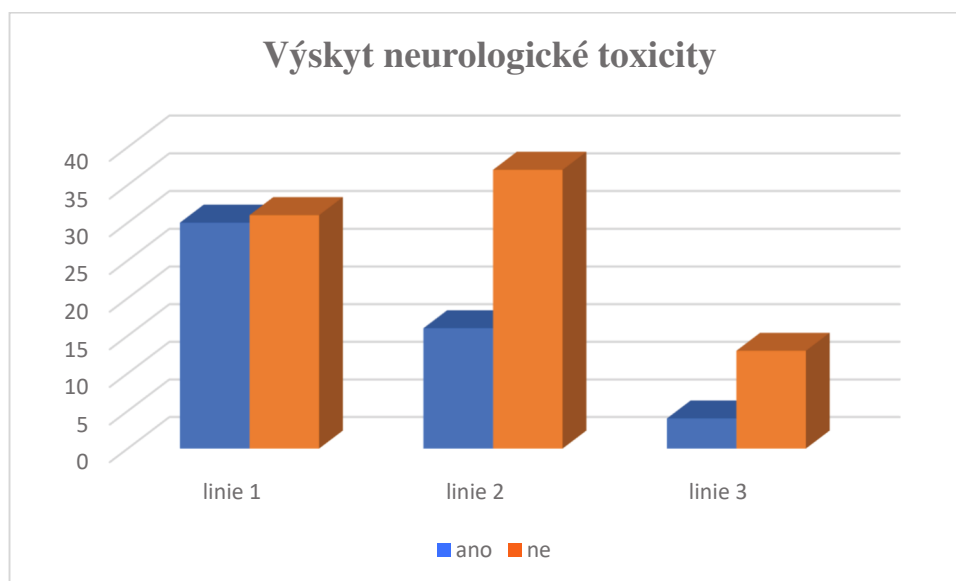
Otázka č. 21: Vybraná léčiva 3. linie s pozitivní kožní toxicitou



Obrázek 19 Přehled léčiv ve 3. linii s pozitivní kožní toxicitou

Obrázek 19 ukazuje přehled léčiv používaných ve 3. linii. Kožní toxicita se objevila u 10 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 3 respondentů (30 %) byl zaznamenán výskyt akneiformního exantému po léčivu Vectibix. U 1 respondenta (10 %) tento exantém způsobilo podání Erbituxu. Nejčastějším toxickým léčivem je ve 3. linii preparát Stivarga, způsobil u 6 respondentů (60 %) syndrom ruka-noha. U ostatních léčiv nebyla kožní toxicita ve 3. linii zaznamenána.

Otázka č. 22: Výskyt neurologické toxicity jednotlivých linií



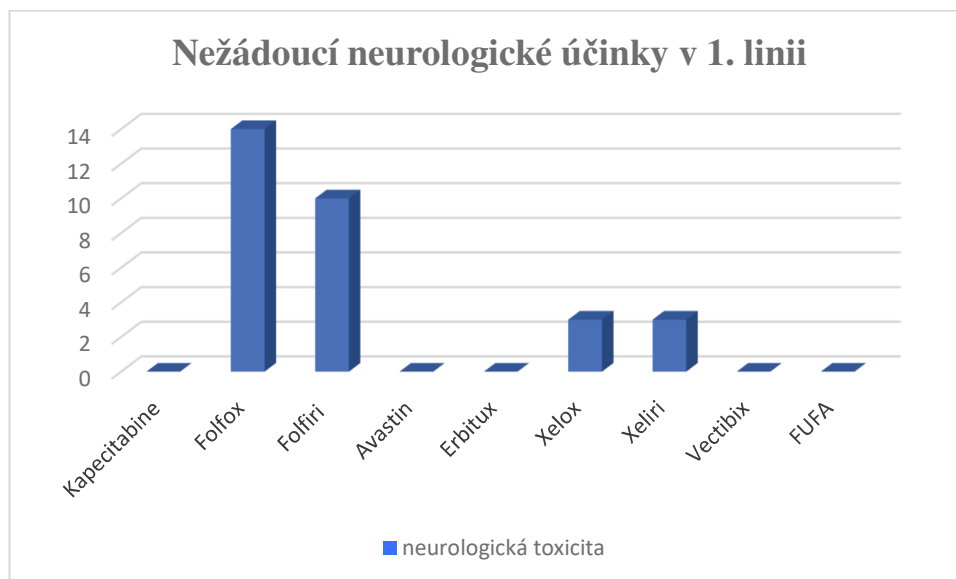
Obrázek 20 Neurologická toxicita po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 30 respondentů (49 %) objevil nežádoucí příznak neurologické toxicity, u zbylých 31 respondentů (51 %) nebyla neurologická toxicita prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky týkající se neurologické toxicity objevily u 16 respondentů (30 %), u zbylých 37 respondentů (70 %) nebyla neurologická toxicita prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie byl příznak neurologické toxicity zachycen u 4 respondentů (24 %) a u zbylých přeživších 13 respondentů (76 %) nebyla neurologická toxicita zachycena. Léčba 3. linie byla tedy zahájena u 17 respondentů (100 %).

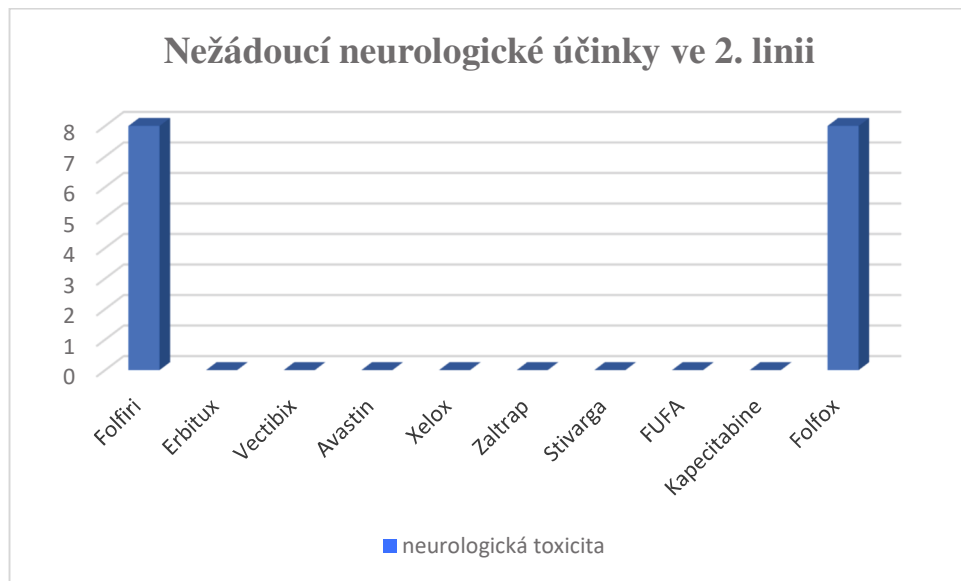
Otázka č. 23: Vybraná léčiva 1. linie s pozitivní neurologickou toxicitou



Obrázek 21 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivní neurologickou toxicitou

Obrázek 21 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Neurologická toxicita se objevila u 30 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Nejčetnější skupina 14 respondentů (47 %) byla po aplikaci režimu Folfox poznamenána neurologickou toxicitou. Dalších 10 respondentů (33 %) mělo problém s touto toxicitou po léčbě režimem Folfiri. 3 respondenti (10 %) pociťovali neurologické komplikace po podání preparátu Xelox, jiní 3 respondenti (10 %) po aplikaci Xeliri. U ostatních léčiv nebyla neurologická toxicita v 1. linii zaznamenána.

Otázka č. 24: Vybraná léčiva 2. linie s pozitivní neurologickou toxicitou



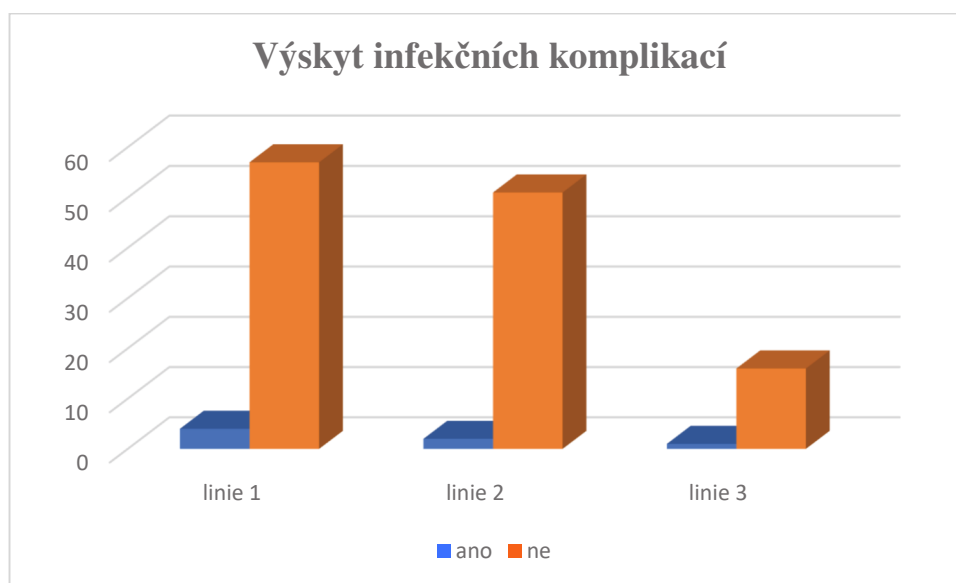
Obrázek 22 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivní neurologickou toxicitou

Obrázek 22 ukazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Neurologická toxicita se objevila u 16 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 8 respondentů (50 %) byla neurologická toxicita zaznamenána po léčbě režimem Folfiri. U jiných 8 respondentů (50 %) byla tako toxicita prokázána po léčbě Folfoxem. U ostatních léčiv nebyla neurologická toxicita ve 2. linii zaznamenána.

Otázka č. 25: Vybraná léčiva 3. linie s pozitivní neurologickou toxicitou

Neurologická toxicita se objevila u 4 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). Ve všech 4 případech, tedy u 4 respondentů (100 %) se jednalo o neurologickou toxicitu po léčivu Folfox. U ostatních léčiv nebyla neurologická toxicita ve 3. linii zaznamenána.

Otázka č. 26: Výskyt infekčních komplikací jednotlivých linií



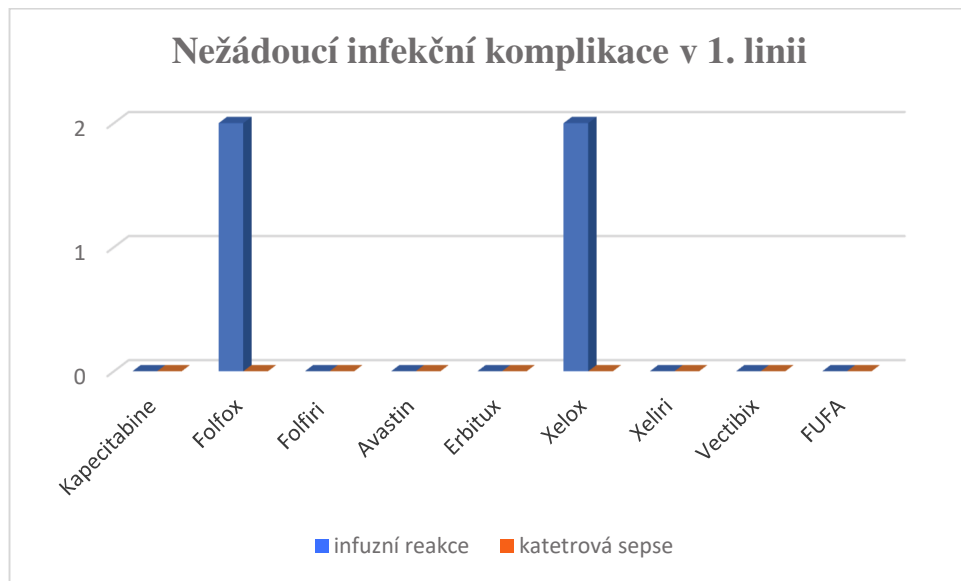
Obrázek 23 Infekční komplikace po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 4 respondentů (7 %) objevil nežádoucí příznak infekční komplikace, u zbylých 57 respondentů (93 %) nebyla infekční komplikace prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky týkající se infekční komplikace objevily u 2 respondentů (4 %), u zbylých 51 respondentů (96 %) nebyla infekční komplikace prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie byl příznak infekční komplikace zachycen u 1 respondenta (2 %) a u zbylých přeživších 16 respondentů (98 %) nebyla infekční komplikace zachycena. Léčba 3. linie byla tedy zahájena u 17 respondentů (100 %).

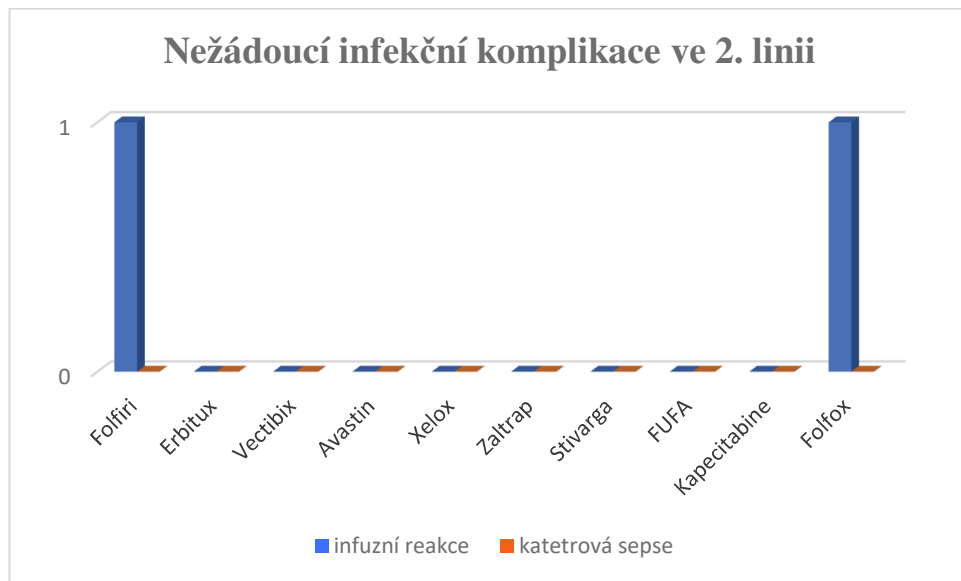
Otázka č. 27: Vybraná léčiva 1. linie s infekčními komplikacemi



Obrázek 24 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivními infekčními komplikacemi

Obrázek 24 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Infekční komplikace se objevila u 4 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 2 respondentů (50 %) byla po aplikaci preparátu Folfox diagnostikována infuzní reakce. Stejnou reakci u jiných 2 respondentů (50 %) způsobilo podání léčiva Xelox. U ostatních léčiv nebyla infekční komplikace v 1. linii zaznamenána.

Otázka č. 28: Vybraná léčiva 2. linie s infekčními komplikacemi



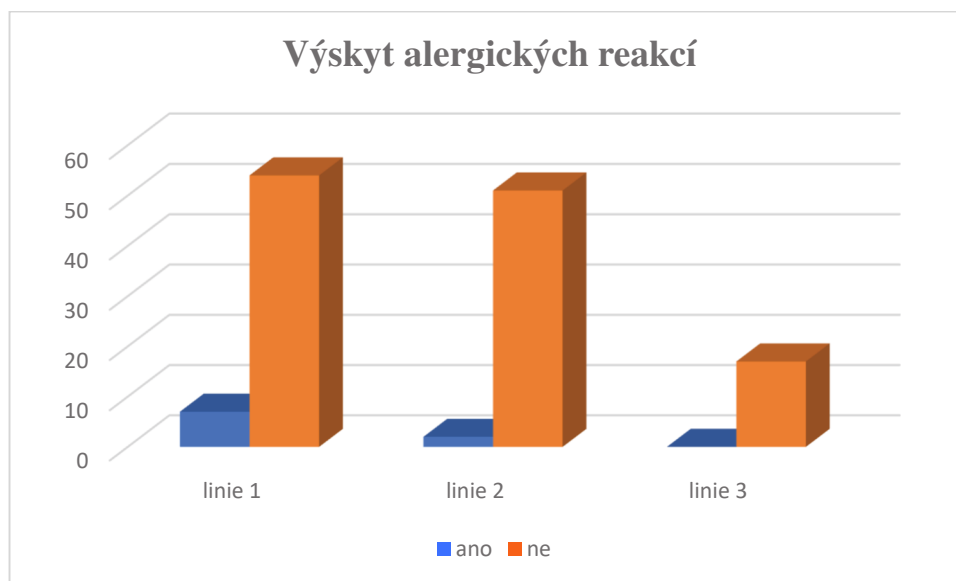
Obrázek 25 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivními infekčními komplikacemi

Obrázek 25 ukazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Infekční komplikace se objevila u 2 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 1 respondenta (50 %) byla po aplikaci preparátu Folfiri diagnostikována infuzní reakce. Stejnou reakci u dalšího 1 respondentů (50 %) způsobilo podání léčiva Folfox. U ostatních léčiv nebyla infekční komplikace ve 2. linii zaznamenána.

Otázka č. 29: Vybraná léčiva 3. linie s infekčními komplikacemi

Infekční komplikace se objevila u 1 respondenta po podání vybraných léčiv (100 %). 1 respondent (100 %) prodělal infekční komplikaci po léčivu Stivarga. U ostatních léčiv nebyla infekční komplikace ve 3. linii zaznamenána. Za zmínku také stojí dodat, že u žádného respondenta neproběhla infekční komplikace spojená se zavedeným invazivním vstupem, který sloužil pro aplikaci nitrožilního léčiva.

Otázka č. 30: Výskyt alergických reakcí jednotlivých linií



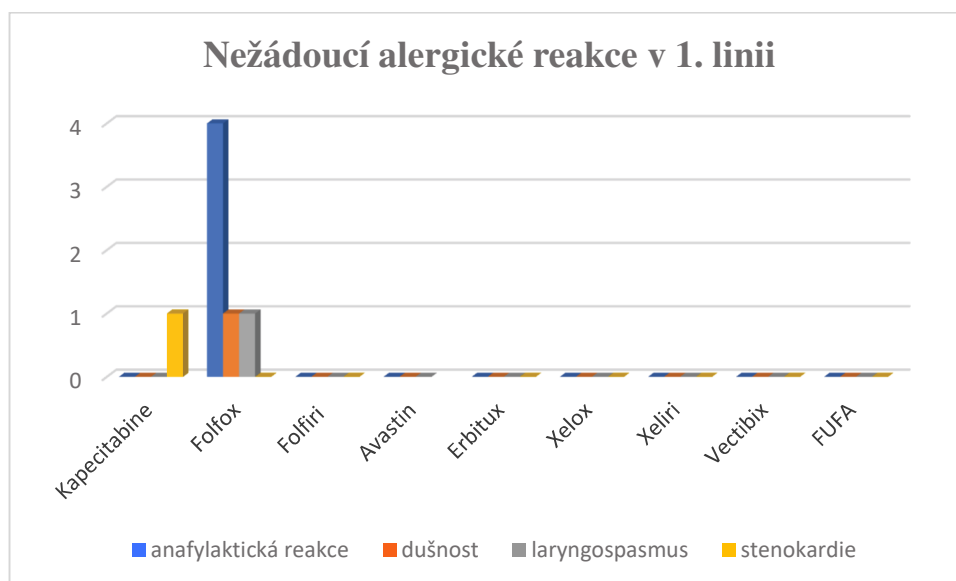
Obrázek 26 Alergické reakce po podání léčiva

V léčbě 1. linie se u 7 respondentů (11 %) objevil nežádoucí příznak alergické reakce, u zbylých 54 respondentů (89 %) nebyla alergická reakce prokázána. Léčba 1. linie byla tedy zahájena u 61 respondentů (100 %).

V léčbě 2. linie se nežádoucí příznaky alergické reakce objevily u 2 respondentů (4 %), u zbylých 51 respondentů (96 %) nebyla alergická reakce prokázána. Léčba 2. linie byla tedy zahájena u 53 respondentů (100 %).

V léčbě 3. linie nebyl příznak alergické reakce zachycen u žádného respondenta (0 %). Léčba 3. linie byla zahájena u 17 respondentů (100 %).

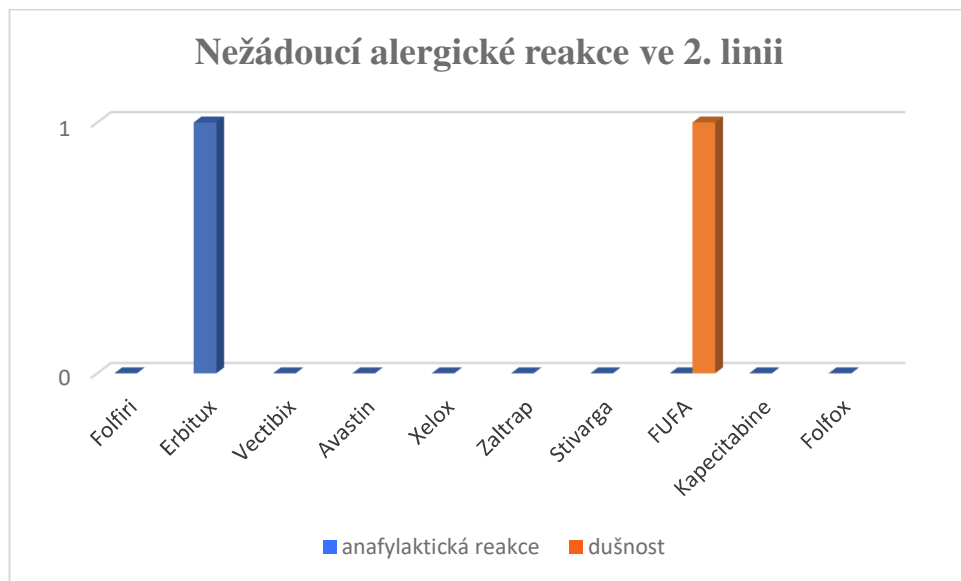
Otázka č. 31: Vybraná léčiva 1. linie s alergickými reakcemi



Obrázek 27 Přehled léčiv v 1. linii s pozitivními alergickými reakcemi

Obrázek 27 ukazuje přehled léčiv používaných v 1. linii. Alergická reakce se objevila u 7 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 1 respondenta (14 %) se po užívání tablet Kapecitabine vyskytla stenokardie. U dalších 4 respondentů (58 %) se po režimu Folfox vyskytla závažná anafylaktická reakce, kdy u 3 z nich byla těžká alergická reakce spojena s poruchou vědomí. 1 respondent (14 %) se cítil po podání režimu Folfox dušný, u jiného 1 respondenta (14 %) byl diagnostikován laryngospasmus, též po aplikaci režimu Folfox. U ostatních léčiv nebyla alergická reakce v 1. linii zaznamenána.

Otázka č. 32: Vybraná léčiva 2. linie s alergickými reakcemi



Obrázek 28 Přehled léčiv ve 2. linii s pozitivními alergickými reakcemi

Obrázek 28 zobrazuje přehled léčiv používaných ve 2. linii. Alergická reakce se objevila u 2 respondentů po podání vybraných léčiv (100 %). U 1 respondenta (50 %) vznikla po aplikaci preparátu Erbitux těžká anafylaktická reakce. Dalšího 1 respondent (50 %) pociťoval dušnost po podání preparátu FUFA. U ostatních léčiv nebyla alergická reakce ve 2. linii zaznamenána.

Otázka č. 33: Vybraná léčiva 3. linie s alergickými reakcemi

Ve 3. linii po podání cytostatických nebo biologických léčiv nebyla alergická reakce prokázána.

8.3 Testování hypotéz

Hypotézu lze chápat jako určité tvrzení, které vyjadřuje určitou představu o zkoumaném jevu. Statistická hypotéza je formulovaný předpoklad o uvažovaném základním souboru. Formulovaný předpoklad je buď správný, nebo chybný. Prozkoumání všech prvků základního souboru bývá většinou zcela nemožné, prověřuje se platnost statistických hypotéz na základě statistických testů významnosti. Pro obecný postup testování hypotéz platí, že je v první řadě nutná formulace nulové hypotézy H_0 . Jde o hypotézu, jejíž platnost je nutné statisticky ověřit. Formulace by měla být v souladu s cílem zkoumání. Po stanovení H_0 následuje další krok volby hladiny významnosti, neboli p hodnoty. Poté dojde ke stanovení hranice, při které je platnost H_0 málo pravděpodobná, neboli neplatí a tudíž se dá konstatovat, že rozdíl mezi porovnanými veličinami je statisticky významný. Posledním krokem je volba správného statistického testu (Zvárová, 2016, s. 76-83).

8.3.1 Testování stanovených hypotéz

H_1 : Výskyt hematologické toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H_1 je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H_0 : Výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A : Výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 8 Přehled četností výskytu hematologické toxicity u cytostatik

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	20	20	32,78	32,78
ne	41	61	67,22	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 8 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se hematologická toxicita po podání cytostatik vyskytla u 20 respondentů (32,78 %), u zbylých 41 respondentů (67,22 %) se hematologická toxicita neprojevila.

Tabulka 9 Přehled četností výskytu hematologické toxicity u biologické léčby

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	3	3	4,92	4,92
ne	58	61	95,08	100,00
Celkem	61		100,00	

V tabulce 9 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se hematologická toxicita po podání biologické léčby vyskytla u 3 respondentů (4,92 %), u zbylých 58 respondentů (95,08 %) se naopak hematologická toxicita nevyskytla vůbec.

Tabulka 10 Kontingenční tabulka pro srovnání hematologické toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby

Cytostatika	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Biologická léčba ano	Biologická léčba ne	Řádky součty
ano	3	17	20
ne	0	41	41
Celkem	3	58	61

Tabulka 10 znázorňuje srovnání výskytu hematologické toxicity u podání cytostatik a biologické léčby, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět,

že výskyt hematologické toxicity po podání cytostatik byl zastoupen 20 respondenty, zatímco u léčby biologické se jednalo o 3 respondenty, u kterých byla vyhodnocena hematologická toxicita.

Tabulka 11 McNemarův test pro testování H_1

	Cytostatika (2) x Biologická léčba (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	15,05882	df=1	p=0,00010

Pro posouzení rozdílu ve výskytu hematologické toxicity jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 0 a 17. Naopak hlavní diagonála s četnostmi 3 a 41 není pro výsledek McNemarova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 17 respondentů došlo k výskytu komplikace u cytostatik, ale ne u biologické léčby, zatímco k výskytu komplikace u biologické léčby a zároveň nevýskytu u cytostatik nedošlo u žádného respondenta. Tento výrazný rozdíl resultoval v prakticky nulovou p-hodnotu, na jejímž základě byla nulová hypotéza zamítnuta. Na hladině významnosti 0,05 byl prokázán rozdíl ve výskytu hematologické toxicity mezi biologickou léčbou a cytostatiky. U cytostatik se hematologická toxicita vyskytla statisticky významně častěji než u biologické léčby.

Tabulka 11 zobrazuje výsledky McNemarova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_1 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je nižší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto lze H_0 zamítnout a přijmout H_A . Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší, neboť hladina p (0,00010) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05).

H₂: Výskyt gastrointestinální toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H₂ je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H₀: Výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 12 Přehled četností výskytu gastrointestinální toxicity u cytostatik

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	11	11	18,03	18,03
ne	50	61	81,97	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 12 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se gastrointestinální toxicita po podání cytostatik objevila u 11 respondentů (18,03 %), u zbylých 50 respondentů (81,97 %) se tato toxicita neprojevila po celý čas podávání léčby.

Tabulka 13 Přehled četností výskytu gastrointestinální toxicity u biologické léčby

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	6	6	9,84	9,84
ne	55	61	90,16	100,00
Celkem	61		100,00	

V tabulce 13 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) byla gastrointestinální toxicita po podání biologické léčby prokázána u 6 respondentů (9,84 %), u zbylých 55 respondentů (90,16 %) tato toxicita prokázána nebyla.

Tabulka 14 Kontingenční tabulka pro srovnání gastrointestinální toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby

Cytostatika	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Biologická léčba ano	Biologická léčba ne	Řádky součty
ano	6	5	11
ne	0	50	50
Celkem	6	55	61

Tabulka 14 ukazuje srovnání výskytu gastrointestinální toxicity u podání cytostatik a biologické léčby, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět, že výskyt gastrointestinální toxicity po podání cytostatik byl zastoupen 11 respondenty, zatímco u léčby biologické se jednalo o 6 respondentů, u kterých byla vyhodnocena gastrointestinální toxicita.

Tabulka 15 McNemarův test pro testování H_2

	Cytostatika (2) x Biologická léčba (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	3,200000	df=1	p=0,07364

Pro posouzení rozdílu ve výskytu gastrointestinální toxicity jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 0 a 5. Naopak hlavní

diagonála s četnostmi 6 a 50 není pro výsledek McNemarova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 5 respondentů došlo k výskytu gastrointestinální toxicity u cytostatik, ale ne u biologické léčby, zatímco k výskytu komplikace u biologické léčby a zároveň nevýskytu u cytostatik nedošlo u žádného respondenta. Tento nevýrazný rozdíl vyústil ve vyšší p-hodnotu než byla zvolená hladina významnosti, na jejímž základě byla nulová hypotéza přijmata. Na hladině významnosti 0,05 tedy nebyl prokázán významný statistický rozdíl ve výskytu gastrointestinální toxicity mezi biologickou léčbou a cytostatiky.

Tabulka 15 zobrazuje výsledky McNemarova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_2 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je vyšší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto nelze H_0 zamítnout, tudíž ji lze přijmout. Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,07364) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05).

H₃: Výskyt kožní toxicity se bude více objevovat u biologické léčby ve srovnání s cytostatiky.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H₃ je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H₀: Výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání biologické léčby a cytostatik statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání biologické léčby a cytostatik statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 16 Přehled četností výskytu kožní toxicity u cytostatik

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	9	9	14,75	14,75
ne	52	61	85,25	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 16 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se kožní toxicita po podání cytostatik objevila u 9 respondentů (14,75 %), u zbylých 52 respondentů (85,25 %) se tato toxicita neobjevila.

Tabulka 17 Přehled četností výskytu kožní toxicity u biologické léčby

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní relativní četnost v %
ano	44	44	72,13	72,13
ne	17	61	27,87	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 17 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se kožní toxicita po podání biologické léčby vyskytla u 44 respondentů (72,13 %), u zbylých 17 respondentů (27,87 %) kožní toxicita prokázána nebyla.

Tabulka 18 Kontingenční tabulka pro srovnání kožní toxicity po léčbě cytostatiky a biologické léčby

Cytostatika	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Biologická léčba ano	Biologická léčba ne	Řádky součty
ano	9	0	9
ne	35	17	52
Celkem	44	17	61

Tabulka 18 ukazuje srovnání výskytu kožní toxicity u podání cytostatik a biologické léčby, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět, že výskyt kožní toxicity po podání cytostatik byl zastoupen 9 respondenty, zatímco u léčby biologické se jednalo o 44 respondentů, u kterých byla vyhodnocena kožní toxicita.

Tabulka 19 McNemarův test pro testování H_3

	Cytostatika (2) x Biologická léčba (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	33,02857	df=1	p=0,00001

Pro posouzení rozdílu ve výskytu kožní toxicity jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 35 a 0. Naopak hlavní diagonála s četnostmi 9 a 17 není pro výsledek McNemarova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 35 respondentů došlo k výskytu komplikace u biologické léčby, ale ne u cytostatik, zatímco k výskytu komplikace u biologické léčby a zároveň nevýskytu

u cytostatik nedošlo u žádného respondenta. Tento výrazný rozdíl resultoval v prakticky nulovou p-hodnotu, na jejímž základě byla nulová hypotéza zamítnuta. Na hladině významnosti 0,05 byl prokázán rozdíl ve výskytu kožní toxicity mezi biologickou léčbou a cytostatiky. U biologické léčby se kožní toxicita vyskytla statisticky významně častěji než u cytostatik.

Tabulka 19 zobrazuje výsledky McNemarova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_3 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je nižší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto lze H_0 zamítnout a přijmout H_A . Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik

a biologické léčby statisticky významně liší, neboť hladina p (0,00001) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05).

H₄: Výskyt neurologické toxicity bude více pozorován u léčby obsahující oxaliplatinu ve srovnání s jinými cytostatiky.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H₄ je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H₀: Výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u léčby oxaliplatinou a léčbou jinými cytostatiky statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u léčby oxaliplatinou a léčbou jinými cytostatiky statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 20 Přehled četností výskytu neurologické toxicity u léčby oxaliplatinou

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	29	29	47,55	47,55
ne	32	61	52,45	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 20 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se neurologická toxicita po podání léčby oxaliplatinou vyskytla u 29 respondentů (47,55 %), u zbylých 32 respondentů (52,45 %) se neurologická toxicita neobjevila.

Tabulka 21 Přehled četností výskytu neurologické toxicity u léčby jinými cytostatiky

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	21	21	34,43	34,43
ne	40	61	65,57	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 21 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se neurologická toxicita po podání jiných typů cytostatik objevila u 21 respondentů (34,43 %), u zbylých 40 respondentů (65,57 %) se tato toxicita neprojevila.

Tabulka 22 Kontingenční tabulka pro srovnání neurologické toxicity po léčbě oxaliplatinou a jinými cytostatiky

Oxaliplatina	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Jiná cytostatika ano	Jiná cytostatika ne	Řádky součty
ano	8	21	29
ne	13	19	32
Celkem	21	40	61

V tabulce 22 je zobrazeno srovnání výskytu neurologické toxicity u podání oxaliplatinou a jiných typů cytostatik, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět, že výskyt neurologické toxicity po podání oxaliplatinou byl zastoupen 29 respondenty, zatímco u léčby jinými cytostatiky se jednalo o 21 respondentů, u kterých se projevila neurologická toxicita.

Tabulka 23 McNemarův test pro testování H_4

	Oxaliplatina (2) x Jiná cytostatika (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	1,441176	df=1	p=0,22995

Pro posouzení rozdílů ve výskytu neurologické toxicity jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 13 a 21. Naopak hlavní

diagonála s četnostmi 8 a 19 není pro výsledek McNemarova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 13 respondentů došlo k výskytu komplikace u jiných typů cytostatik a zároveň k výskytu komplikace u oxaliplatiny došlo u 21 respondentů. Tento méně výrazný rozdíl rezultoval ve vyšší p-hodnotu, na jejímž základě byla nulová hypotéza přijmota.

Na hladině významnosti 0,05 nebyl prokázán významný statistický rozdíl ve výskytu neurologické toxicity mezi léčbou oxaliplatinou a jinými cytostatiky.

Tabulka 23 zobrazuje výsledky McNemarova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_4 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je vyšší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto nelze H_0 zamítnout, tudíž ji lze přijmout. Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání oxaliplatiny a jiných typů cytostatik statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,22995) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05).

H₅: Výskyt infekčních komplikací bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H₅ je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H₀: Výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 24 Přehled četností výskytu infekčních komplikací u cytostatik

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	6	6	9,83	9,83
ne	55	61	90,17	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 24 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se infekční komplikace po podání cytostatik objevila u 6 respondentů (9,83 %), u zbylých 55 respondentů (90,17 %) nebyla infekční komplikace zaznamenána.

Tabulka 25 Přehled četností výskytu infekčních komplikací u biologické léčby

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	1	1	1,64	1,64
ne	60	61	98,36	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 25 je možno zjistit, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se infekční komplikace po podání biologické léčby vyskytla u 1 respondenta (1,64 %), u zbylých 60 respondentů (98,36 %) nebyla infekční komplikace zjištěna.

Tabulka 26 Kontingenční tabulka pro srovnání infekčních komplikací po léčbě cytostatiky a biologické léčby

Cytostatika	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Biologická léčba ano	Biologická léčba ne	Řádky součty
ano	1	5	6
ne	0	55	55
Celkem	1	60	61

Tabulka 26 ukazuje srovnání výskytu infekčních komplikací u podání cytostatik a biologické léčby, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět, že výskyt infekčních komplikací po podání cytostatik byl zastoupen 6 respondenty, zatímco u léčby biologické

se jednalo pouze o 1 respondenta, u kterého se infekční komplikace vyskytla.

Tabulka 27 McNemarův test pro testování H_5

	Cytostatika (2) x Biologická léčba (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	3,200000	df=1	p=0,07364

Pro posouzení rozdílu ve výskytu infekčních komplikací jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 0 a 5. Naopak hlavní diagonála s četnostmi 1 a 55 není pro výsledek McNemarova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 5 respondentů došlo k výskytu komplikace u cytostatik, ale ne u biologické léčby, zatímco k výskytu komplikace u biologické léčby a zároveň nevýskytu u cytostatik nedošlo u žádného respondenta. Tento méně výrazný rozdíl rezultoval ve vyšší p-hodnotu, na jejímž základě byla nulová hypotéza přijmata. Na hladině významnosti 0,05 nebyl prokázán významný statistický rozdíl ve výskytu infekčních komplikací mezi léčbou cytostatiky a biologickou léčbou.

Tabulka 27 zobrazuje výsledky McNemarova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_5 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je vyšší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto nelze H_0 zamítnout, tudíž ji lze přijmout. Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se po podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,07364) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05).

H₆: Výskyt alergických reakcí bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou.

Pro testování této hypotézy byl zvolen McNemarův test pro kontingenční tabulky.

Po zvolení H₆ je nezbytné stanovení nulové a alternativní hypotézy, které zní:

H₀: Výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší.

H_A: Výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší.

Zvolená hladina významnosti $\alpha = 0,05$ (5 %).

Tabulka 28 Přehled četností výskytu alergických reakcí u cytostatik

	Tabulka četností			
	Absolutní četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	8	8	13,12	13,12
ne	53	61	86,88	100,00
Celkem	61		100,00	

Z tabulky 28 je zřejmé, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se alergická reakce po podání cytostatik objevila u 8 respondentů (13,12 %), u zbylých 53 respondentů (86,88 %) se alergická reakce nevyskytla.

Tabulka 29 Přehled četností výskytu alergických reakcí u biologické léčby

	Tabulka četností			
	Četnost	Kumulativní četnost	Relativní četnost v %	Kumulativní četnost v %
ano	1	1	1,64	1,64
ne	60	61	98,36	100,00
Celkem	61		100,00	

V tabulce 29 je možno vidět, že z celkového počtu 61 respondentů (100 %) se alergická reakce po podání biologické léčby objevila u 1 respondenta (1,64 %), u zbylých 60 respondentů (98,36 %) alergická reakce prokázána nebyla.

Tabulka 30 Kontingenční tabulka pro srovnání alergických reakcí po léčbě cytostatiky a biologické léčby

Cytostatika	2-rozměrná kontingenční tabulka		
	Biologická léčba ano	Biologická léčba ne	Řádky součty
ano	1	7	8
ne	0	53	53
Celkem	1	60	61

Tabulka 30 zobrazuje srovnání výskytu alergických reakcí u podání cytostatik a biologické léčby, je pomocnou tabulkou k dalšímu postupu testování hypotézy pomocí McNemarova testu chí kvadrátu pro kontingenční tabulky. Na první pohled je možno vidět, že výskyt alergických reakcí po podání cytostatik byl zastoupen 8 respondenty, zatímco u léčby biologické se jednalo o 1 respondenta, u kterého byla zpozorována alergická reakce.

Tabulka 31 McNemarův test pro testování H_6

	Cytostatika (2) x Biologická léčba (2)		
	Chí-kvadr.	sv	p
McNemarův chí-kv. (B/C)	5,142857	df=1	p=0,02334

Pro posouzení rozdílu ve výskytu alergické reakce jsou podstatní respondenti, u nichž se tato komplikace u jednoho typu léčby vyskytla a u druhého nevyskytla. To je reprezentováno vedlejší diagonálou kontingenční tabulky s hodnotami 0 a 7. Naopak hlavní diagonála s četnostmi 1 a 53 není pro výsledek McNemaraova testu podstatná, neboť neukazuje žádné rozdíly s ohledem na typ léčby (komplikace se v obou případech buď vyskytla nebo nevyskytla). McNemarův test tedy prostřednictvím testového kritéria porovnává četnosti na vedlejší diagonále a v případě, že se tyto četnosti výrazně liší, nabyde testové kritérium vysoké hodnoty, která může přesáhnout kritickou hodnotu chí-kvadrát rozdělení, což má za důsledek nižší p-hodnotu než 0,05, zamítnutí nulové hypotézy a prokázání alternativy (rozdílu ve výskytu komplikace pro dva typy léčby).

Lze tedy konstatovat, že u 7 respondentů došlo k výskytu komplikace u cytostatik, ale ne u biologické léčby, zatímco k výskytu komplikace u biologické léčby a zároveň nevýskytu u cytostatik nedošlo u žádného respondenta. Tento výrazný rozdíl rezultoval v nízkou p-hodnotu, na jejímž základě byla nulová hypotéza zamítnuta. Na hladině významnosti 0,05 byl prokázán rozdíl ve výskytu alergických reakcí mezi cytostatiky a biologickou léčbou. U cytostatik se alergická reakce vyskytla statisticky významně častěji než u biologické léčby.

Tabulka 31 zobrazuje výsledky McNemaraova testu, který byl zvolen pro testování hypotézy H_6 . Hodnota signifikance testu = p hodnota je nižší než zvolená hladina významnosti ($\alpha = 0,05$), proto lze H_0 zamítnout a přijmout H_A . Z naměřených hodnot a pomocí statistického testování lze tedy říci, že výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se po podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší, neboť hladina p (0,02334) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05).

9 Diskuze

Nestandardizovaný dotazník vlastní konstrukce byl sestaven na základě stanovených cílů a průzkumných otázek. Po provedené analýze dat bylo zjištěno, že většina dat se shoduje s již známými fakty v odborné literatuře, nebo s výsledky průzkumů na obdobné téma, především na léčbu a její intoleranci u kolorektálního karcinomu. Pro zpracování dat, kdy proběhlo průzkumné šetření pomocí retrospektivní studie, bylo do průzkumu zařazeno 61 respondentů, kteří splňovali kritéria o zařazení do průzkumné sondy. Z hlediska pohlaví se průzkumu zúčastnilo 40 mužů (65,58 %) a 21 žen (34,42 %). Věková hranice respondentů byla od 43 let do 78 let, nejčtenější věkové zastoupení bylo možné pozorovat ve věku 66-70 let, kdy počet sledovaných činil 16 respondentů (26,22 %). Druhou nejčtenější věkovou kategorií bylo období mezi 71-78 lety, v této kategorii je zastoupení 15 respondentů (24,59 %). Naopak nejnižší možné zastoupení respondentů je možné sledovat v rozmezí věku 43-50 let, zde je počet 3 respondentů (4,91 %). Co se týká lokalizace nádoru, mezi nejčtenější místo patří úsek sigmoidea, kdy tato oblast postižení byla diagnostikována u 21 respondentů (34 %). Druhým nejčtenějším místem postižení je oblast konečníku, zde je zastoupení 18 respondentů (29 %). Naopak nejnižší možné zastoupení se objevuje v lokalitě jaterního ohbí u 2 respondentů (3 %), taktéž u 2 respondentů (3 %) v lokalitě vzestupného tračníku. Aplikace léčiv probíhala v některých případech požitím ústy, u přípravků ve formě potahovaných tablet, ale ve většině případů intravenózně, kdy k aplikaci bylo nutné zajištění nitrožilního přístupu. Jednoznačně nejvyšší zastoupení bylo vidět u 55 respondentů (90,16 %), kdy byl sledovaných zaveden centrální žilní port. Zbytek 6 respondentů (9,84 %) mělo pro aplikaci léčiv zaveden dočasný periferní žilní katetr. V otázce délky přežití po zahájení léčby bylo zjištěno, že nejčtenější doba přežití byla u 22 respondentů (36,06 %) více než 32 měsíců po zahájení léčby v 1. linii, kteří přežívají i nyní v době průzkumu. Za zmínku stojí i opačný ukazatel, že druhá nejčtenější skupina s 16 respondenty (26,22 %) přežívá pouze v řádu 5-8 měsíců po zahájení léčby 1. linie. Průměr přežití ze sledovaných respondentů se pohybuje přibližně v délce 19.měsíců, medián je v 15.měsíci. Minimum přežití v řádu měsíců se pohybuje od 2 měsíce a maximum do 36 měsíce.

Lukáš (2007) vyslovuje názor, že celkové 5leté přežití nemocných s kolorektálním karcinomem dosahuje přibližně 50 % nemocných.

Průzkumná otázka č. 1

Jaký je výskyt hematologické toxicity po podání vybraných léčiv u sledovaných respondentů?

Tato otázka se vztahovala k problematice výskytu hematologické toxicity po podání vybraných léčiv, nejčastěji se jednalo o trombocytopenii, leukopenii či pancytopenii. Vorlíček (2012) popisuje leukocytopenii jako velkou hrozbu, riziko infekce je tak hroživé, že by během 24 hodin mohla pacienta usmrtit. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 10, 11, 12 a v komentáři otázky č. 13. Nejvyšší výskyt hematologické toxicity byl vyzorován v léčbě 1. linie, kdy se tato toxicita vyskytla u 18 respondentů (30 %). Šlo o léčiva režimu Folfox, kde se toxicita vyskytla u 8 respondentů (44 %) a dalším 7 respondentům (39 %) hematologickou toxicitu způsobilo podání režimu Folfiri. Po režimu Xelox se hematologická toxicita vyskytla u 3 respondentů (17 %). Adam (2011) uvádí, že míra myelosuprese závisí na fázi léčby, obvykle nejvýraznější hematologické komplikace lze očekávat po prvním cyklu chemoterapie, tedy v léčbě 1. linie. Je tomu tak, protože je v té době ještě přítomna největší nádorová masa, která má tlumivý vliv na krvetvorbu. Vorlíček (2012) také dodává, že trvání útlumu krvetvorby po antimetabolitech bývá krátkého charakteru. Analýzu dat jsem porovnávala s randomizovanou studií Bokemeyera z Americké společnosti pro klinickou onkologii, který vyhodnotil hematologickou toxicitu v 71 % z celkového počtu sledovaných respondentů po léčbě cytostatiky, jedná se tedy o jednu z nejčastějších toxicit po podání chemoterapie. Z výsledků analýzy mého průzkumu se hematologická toxicita v 1. linii objevila pouze ve 30 % a ve 2. a 3. linii se vyskytla pouze ojediněle. Výsledky randomizované studie se tedy neztotožňují s prezentovanými výsledky získaných dat, což může být způsobeno malým počtem reprezentativního vzorku. Studie, které se provádějí pro biomedicínské účely zkoumají počty respondentů v řádu tisíců po dobu několika let.

Oproti klasickým cytostatikům došlo ve 3. linii léčby k hematologické toxicitě u 3 respondentů po cíleném léčivu Stivarga. Na základě průzkumné otázky č. 1 byla zvolena H_1 , která předpokládala, že výskyt hematologické toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou. Pomocí McNemarova testu lze tedy říci, že výskyt hematologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší, neboť hladina p (0,00010) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05).

Průzkumná otázka č. 2

V jakém zastoupení se u sledovaných respondentů vyskytuje gastrointestinální toxicita?

Tato průzkumná otázka se vztahovala k problematice výskytu gastrointestinální toxicity po podání vybraných léčiv, nejčastěji se jednalo o průjem, nauzeu a zvracení. Dostálová (2016) považuje nauzeu za varovný příznak, který když zůstane bez povšimnutí, tak si na jeho základě pacient vytvoří averzi k jídlu. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 13, 14, 15 a v komentáři otázky č. 16. Nejvyšší výskyt gastrointestinální toxicity byl pozorován v léčbě 2. linie, kdy se toxicita vyskytla u 7 respondentů (13 %). Jednalo se o léčiva režimu Folfiri, který u 1 respondenta (14 %) způsobil průjem. Dále se průjem vyskytl po podání biologického léčiva Erbitux a to u 2 respondentů (29 %). Dle Vorlíčka (2012) je průjem závažný nežádoucí příznak, který je nutno monitorovat, protože při těžkém poškození sliznice cytostatiky může průjem přejít do zácpy, nebo dokonce až do stavu střevní neprůchodnosti. Klener (1998) zastává názor, že při průjmu je vhodné k úpravě střevní dysmikrobie užít Hylak forte, za užitečné považuje i prokinetika nebo nesteroidní antiflogistika. Zvracení bylo zaznamenáno také v léčbě 2. linie, přesněji u 2 respondentů (29 %) po režimu Folfox. Dle Vorlíčka (2012) je důležité tento typ nežádoucích účinků dopředu předvídat a tlumit jej preventivním podáváním antiemetik či setronů. Důvod to má prostý, pokud se účinné látky nepodají hned při první aplikaci, tak u pacienta vzniká velká obava z další chemoterapie a začne zvracet již na základě vybudovaného reflexu. Jakmile se tento reflex vybuduje, antiemetika ztrácí účinnost. Také Koutecký (1997) opakovaně doporučuje preventivní podání antiemetik, ba dokonce považuje za vhodné, aby tato léčba byla doplněna kortikosteroidy, které potencují antiemetický účinek jiných léčiv. Další autor Slíva (2011) také zastává názor, že pro platinové preparáty je zcela typické těžké a úporné zvracení, proto je premedikace před zahájením léčby zcela nezbytná. Analýzu dat jsem porovnála s diplomovou prací Pavlíny Homolové (Biologická léčba kolorektálního karcinomu), která ve svém průzkumném šetření zjistila, že průjem byl nejčtenější nežádoucí účinek po podání biologického léčiva, vyskytl se u 13 respondentů (23,21 %) celkových 56 sledovaných. Opět se oproti klasickým cytostatikům objevila gastrointestinální toxicita ve 3. linii po cíleném léčivu Stivarga, jednalo se o průjem u 4 respondentů. Na základě průzkumné otázky č. 2 byla zvolena H₂, která předpokládala, že výskyt gastrointestinální toxicity se bude více objevovat u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou. Pomocí McNemarova testu lze tedy říci, že výskyt gastrointestinální toxicity u sledovaných respondentů se u podání cytostatika

a biologické léčby statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,07364) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05).

Průzkumná otázka č. 3

V jaké míře se vyskytuje kožní toxicita u sledovaných respondentů?

Průzkumná otázka číslo 3 se vztahovala k problematice výskytu kožní toxicity po podání vybraných léčiv, nejčastěji se jednalo o akneiformní exantém, syndrom ruka-noha a puchýře na ploskách. Adam (2011) popisuje syndrom ruka-noha jako akrální bolestivý erytém. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 16, 17, 18 a 19. . Výskyt akneiformního exantému se objevil téměř u poloviny léčených biologickou léčbou, ale i přes tento nežádoucí účinek léčby, se tento jev považuje v odborné literatuře za žádoucí. Adam (2011) uvádí, že výskyt exantému je viděn až u 80 % léčených a bývá spojen s lepší léčebnou odpovědí na podání preparátu Erbitux. Nejvyšší výskyt kožní toxicity byl zpozorován v léčbě 1. linie, kdy se toxicita vyskytla u 27 respondentů (43 %). Nejčtenější zastoupení akneiformního exantému s 10 respondenty (37 %) způsobil biologický preparát Vectibix. Bajčiová (2011) popisuje nejčastější místa, kde exantém vniká, jedná se o kůži obličeje a trupu. Je vhodné v této době pacienty povzbudit a vysvětlit jim, že tento výsev má prediktivní hodnotu, protože je spojen s jeho vyšší účinností. Další biologický preparát Erbitux způsobil 5 respondentům (19 %) také akneiformní exantém a jiným 3 respondentům (10 %) puchýře na ploskách. Ve 2. linii stojí za zmínku další biologický preparát Avastin, který způsobil u 3 respondentů (19 %) akneiformní exantém a u zbylých 2 respondentů (13 %) puchýře na ploskách. Cílená léčba s pozitivní toxicitou byla pozorována i v linii 3, u léčiva Stivarga, preparát způsobil u 6 respondentů (60 %) syndrom ruka-noha. Koutecký (1997) doporučuje u všech pozitivních dermatologických toxicit se zcela vyhýbat slunečním paprskům, spekuluje i o možném vysoce senzitivnímu účinku slunce na kůži po aplikaci cytostatik. Analýza dat byla porovnána s průzkumným šetřením v bakalářské práci Yvony Bergerové (Biologická léčba u onkologických pacientů z pohledu všeobecné sestry), která ve svém kvalitativním výzkumu zjistila, že po aplikaci biologických léčiv došlo u 6 pacientů ze 6 sledovaných k výrazné kožní toxicitě. Jednoznačně se tedy potvrdila skutečnost četného výskytu akneiformního exantému. Tentokrát se klasická cytostatika porovnávala s cílenou léčbou, kdy pozitivní kožní toxicita jednoznačně převládá u biologických léčiv. Na základě průzkumné otázky č. 3 byla zvolena H_3 , která předpokládala, že výskyt kožní toxicity se bude více objevovat u biologické léčby ve srovnání s cytostatiky. Pomocí McNemarova testu lze

tedy říci, že výskyt kožní toxicity u sledovaných respondentů se u podání biologické léčby a cytostatiky statisticky významně liší, neboť hladina p (0,00001) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05). U biologické léčby se tedy kožní toxicita vyskytla statisticky významně častěji než u cytostatik.

Průzkumná otázka č. 4

Jaký je výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů?

Tato průzkumná otázka se vztahovala k problematice výskytu neurologické toxicity po podání vybraných léčiv, nejčastěji se jednalo o periferní neuropatie, parestázie a chlad končetin. Adam (2011) uvádí, že tyto poruchy bývají obvykle reverzibilní a ustupují řádově v týdnech a měsících po ukončení léčby. Periferní neuropatie způsobuje parestezie a necitlivost na prstech nohou a rukou, později může zasáhnout i motorická vlákna. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 20, 21, 22 a v komentáři otázky č. 25. Nejčetnější skupina 14 respondentů (47 %) byla po aplikaci režimu Folfox poznamenána neurologickou toxicitou. Dalších 10 respondentů (33 %) mělo problém s touto toxicitou po léčbě režimem Folfiri. 3 respondenti (10 %) pociťovali neurologické komplikace po podání preparátu Xelox, jiní 3 respondenti (10 %) po aplikaci Xeliri. Klener (1998) varuje, že účinná léčba neurotoxicých nežádoucích účinků není známa, proto je důležité již při počátku vzniku příznaků myslet na výměnu léčiva za jiný typ cytostatika.

Analýza dat byla porovnána s průzkumným šetřením v bakalářské práci Yvony Bergerové (Biologická léčba u onkologických pacientů z pohledu všeobecné sestry), která ve svém kvalitativním výzkumu zjistila, že po aplikaci biologických léčiv došlo u 3 pacientů ze 6 sledovaných k neurologické toxicitě.

Za zmínku stojí říct, že u žádného respondenta (0 %) se neurologická toxicita nevyskytla po podání biologického léčiva. Proto byla tentokrát na základě průzkumné otázky č. 4 zvolena H_4 na podkladě domněnky, že se předpokládá vyšší výskyt neurologické toxicity po cytostaticích obsahující oxaliplatinu než po neplatinových typech cytostatik. Pomocí McNemarova testu lze tedy říci, že výskyt neurologické toxicity u sledovaných respondentů se u podání oxaliplatinu a jiných typů cytostatik statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,22995) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05). Odborná literatura ve většině případů má v tomto tvrzení odlišný názor, který se neztotožňuje s prezentovanou analýzou dat, což může být způsobeno malým počtem reprezentativního vzorku. Studie, které

se provádějí pro biomedicínské účely zkoumají počty respondentů v řádů tisíců po dobu několika let.

Průzkumná otázka č. 5

Do jaké míry se u sledovaných respondentů vyskytují infekční komplikace po podání vybraných léčiv?

Průzkumná otázka č.5 se vztahovala k problematice výskytu infekčních komplikací po podání vybraných léčiv, kdy se nejčastěji jednalo o infuzní reakci. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 23, 24, 25 a v komentáři otázky č. 29. Výskyt infekčních komplikací po podání léčiv byl velmi nízký, nejčtenější výskyt se objevil v 1. linii u 4 respondentů (7 %) po aplikaci cytostatik. U 2 respondentů (50 %) byla po aplikaci preparátu Folfox diagnostikována infuzní reakce. Stejnou reakci u jiných 2 respondentů (50 %) způsobilo podání léčiva Xelox. Za zmínku také stojí říct, že infekční komplikace po cílené léčbě se vyskytla pouze u 1 respondenta a to v linii 3, kdy se jednalo o preparát Stivarga. Důležitá je také skutečnost, že všichni sledovaní respondenti (100 %) měli zavedený invazivní vstup pro aplikaci léčiv a u žádného z nich nebyla zaznamenána infekční komplikace spojená s portem nebo periferním katetrem. Šafránková (2006) konstatuje, že kanyly mají sloužit pouze pro aplikaci cytostatik či biologické léčby, mají být ob den převazovány a vždy zhodnocen stav okolí. U centrálního portu je tato péče obdobná. Analýzu dat jsem porovnála s diplomovou prací Pavlíny Homolové (Biologická léčba kolorektálního karcinomu), která ve svém šetření zjistila, že infuzní reakci po podání biologického léčiva měl pouhý 1 respondent z celkových 56 sledovaných.

Na základě průzkumné otázky č. 5 byla zvolena H_5 , která předpokládala, že výskyt infekčních komplikací bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou. Pomocí McNemarova testu lze tedy říci, že výskyt infekčních komplikací u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně neliší, neboť hladina p (0,07364) je vyšší než zvolená hladina významnosti (0,05).

Průzkumná otázka č. 6

V jakém zastoupení se vyskytují alergické reakce po podání vybraných léčiv u respondentů?

Poslední průzkumná otázka se vztahovala k problematice výskytu alergických reakcí po podání vybraných léčiv, kdy se nejčastěji jednalo o anafylaktickou reakci, stenokardii, dušnost

a laryngospasmus. Šafránková (2006) považuje alergickou reakci za jeden z nejrychlejších nežádoucích účinků, který se projeví záhy po aplikaci. Data k této průzkumné otázce jsou viděna na obrázcích č. 26, 27, 28 a v komentáři otázky č. 33. Výskyt alergických reakcí po podání léčiv byl nízký, nejčtenější výskyt se objevil v 1. linii u 7 respondentů (11 %). U 1 respondenta (14 %) se po užívání tablet Kapecitabine vyskytla stenokardie. U dalších 4 respondentů (58 %) se po režimu Folfox vyskytla závažná anafylaktická reakce, kdy u 3 z nich byla těžká alergická reakce spojena s poruchou vědomí. Čermáková (2013) zde vidí jasnou kompetenci sestry, kdy při aplikaci chemoterapie či biologické léčby je sestra nemocnému

na blízku, sleduje jeho reakce a při podezření na alergickou reakci okamžitě reaguje. 1 respondent (14 %) se cítil po podání režimu Folfox dušný, u jiného 1 respondenta (14 %) byl diagnostikován laryngospasmus, též po aplikaci režimu Folfox. Jediný respondent měl alergickou reakci na biologické léčivo, jednalo se o léčbu Erbituxem ve 2. linii. Adam (2011) zastává názor, že k prevenci takové vážné reakce je nutno před podáním cetuximabu pacienta premedikovat antihistaminiky a kortikosteroidy. Za zmínku také stojí říct, že výskyt alergické reakce ve 3. linii u léčených 17 respondentů byl nulový. Na základě průzkumné otázky č. 6 byla zvolena H_6 , která předpokládala, že výskyt alergických reakcí bude více pozorován u cytostatik ve srovnání s biologickou léčbou. Pomocí McNemarova testu lze tedy říci, že výskyt alergických reakcí u sledovaných respondentů se u podání cytostatik a biologické léčby statisticky významně liší, neboť hladina p (0,02334) je nižší než zvolená hladina významnosti (0,05).

9.1 Limity průzkumu

Některé zjištěné výsledky jsou odlišné od dat získaných z odborné literatury či z jiných rozsáhlých výzkumů, které pracují s velkým počtem respondentů. Reprezentativní vzorek této praktické části je malý, proto nemohou být výsledky platné pro celou skupinu léčených v České republice. Dalším limitem je zvolený typ průzkumu, tzv. retrospektivní průzkum, který je zcela jistě ovlivněn tím, jak správně a pečlivě jsou provedeny zápisy do lékařských a ošetrovatelských dokumentací, zda bylo vše uvedeno pravdivě a ve správném počtu proběhlých toxicita komplikací u léčených inovativními přípravky v onkologii.

10 ZÁVĚR

Diplomová práce se zabývala problematikou účinností a intolerance léčivých přípravků podávaných u léčby pokročilých stádií tumorů gastrointestinálního traktu, především u kolorektálního karcinomu. Hlavními cíli práce bylo zjištění výskytu toxicit v šesti oblastech, kdy byla sledována toxicita hematologická, gastrointestinální, kožní, neurologická, infekční a alergická. Jednalo se o práci teoreticko-průzkumnou, kdy v teoretické části byly shrnuty poznatky o kolorektálním karcinomu, blíže specifikovány inovativní léčebné přípravky, které se v současnosti nejvíce používají a dále popsána úloha všeobecné sestry v rámci prevence či ošetřování případných toxicit. V průzkumné části byla provedena analýza dat, které byly zjištěny na základě retrospektivního výzkumu pomocí nestandardizovaného dotazníku vlastní konstrukce.

Na základě zjištěných dat, které byly v diskuzi porovnány s odbornou literaturou či jinými výzkumy se dospělo k několika poznatkům.

Oblast hematologické toxicity patří mezi nejčastější komplikace po podané léčbě cytostatiky, u biologické léčby se vyskytuje zřídka. Nemocné ovlivňuje především pro velké riziko komplikací, protože při probíhající leukopenii jsou ohroženi vážnou infekcí, při trombocytopenii možným krvácením. Naštěstí se jedná o stavy reverzibilní, dle odborné literatury hematologická toxicita odezní po několika týdnech. Úloha sestry zde spočívá v dostatečné edukaci o prevenci poranění a vyhýbání se infekčnímu agens.

Oblast gastrointestinální toxicity se objevuje v menší míře, na základě stanovené hypotézy bylo statistickým testem významnosti potvrzeno, že není výrazně statistický rozdíl mezi podáním cytostatik a biologické léčby. Nejčastějším problémem této toxicity, který nemocné obtěžuje je průjem. Zde je jednoznačná úloha v roli sestry, aby pacienta poučila o dostatečné hygieně možnosti léčiv proti průjmu.

Oblast kožní toxicity se jednoznačně z analýzy dat i z dostupné literatury poukázala jako statisticky významná v odlišnosti po podání biologické léčby a cytostatik. Výskyt akneiformního exantému se objevil téměř u poloviny léčených biologickou léčbou, ale i přes tento nežádoucí účinek léčby, který nemocného jistě psychicky zneklidňuje se tento jev považuje v odborné literatuře za žádoucí. Znamená totiž efektivnější působení léčebné látky. Role sestry je zde jistě v psychické podpoře pacienta a ve vidině tohoto fyzicky nepříjemného stavu pouze jako dočasného.

Oblast neurologické toxicity je oblast, která se také objevuje ve vyšší četnosti po podání cytostatik, u biologické léčby téměř není známa. Nemocné ovlivňuje především pro nepříjemné pocity doprovázené brněním končetin, mravenčením a pocity chladu končetin, obtěžuje je i ve spánku. Dle dostupné literatury se tento jev uvádí také jako reverzibilní, ale z výpovědi některých léčených či z informací velkých studií často tyto nežádoucí příznaky přetrvávají ještě několik let po léčbě, či dokonce do smrti nemocného. Test významnosti u stanovené hypotézy týkající se neurologické toxicity neprokázal významný statistický rozdíl mezi aplikací oxaliplatinu a jiných neplatinových cytostatik. Odborná literatura má na tento fakt odlišný názor, analýza dat této práce však může být nepřesná z důvodu malého vzorku respondentů, proto výsledek nemůže být platný pro celou oblast onkologicky léčených pacientů.

Oblast infekčních komplikací byla zhodnocena jako statisticky nevýznamná bez rozdílu výskytu po podání cytostatik a biologické léčby. V rámci průzkumu této práce nebyla zjištěna jediná infekční komplikace spojená s nesprávným ošetřováním invazivního vstupu, což je jednoznačně úloha všeobecné sestry.

Oblast alergických reakcí patří mezi méně časté komplikace, ale za to velmi závažné. Pokud se takový typ reakce objeví, je často provázen závažnou anafylaktickou reakcí, která je spojena s poruchou vědomí. Jednoznačným úkolem sestry je při podezření na alergickou reakci zastavit přívod léčiva a ihned informovat lékaře. Na základě statistického testu významnosti byl prokázán statisticky významný rozdíl výskytu alergické reakce po podání cytostatika biologické léčby.

Ze všeho vyplývá, že proti výskytu nežádoucích účinků veškeré léčby je třeba předcházet, ať už z role lékaře aplikací premedikací (kortikosteroidy, antiemetika, parasimpatolytika), aplikace mastí při kožní toxicitě, tak z role sestry o poučení možné prevenci, zabránění úrazů a vyhýbání se infekčnímu okolí.

SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

1. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ, Jiří VORLÍČEK et al. *Obecná onkologie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2011, 394 s. ISBN 978-80-7262-715-8.
2. ADAM, Zdeněk, Marta KREJČÍ, Jiří VORLÍČEK et al. *Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob*. 1.vyd. Praha: Galén, 2010, 417 s. ISBN 978-80-7262-648-9.
3. BAJČIOVÁ, Viera, Jiří TOMÁŠEK, Jaroslav ŠTĚRBA a kolektiv. *Nádory adolescentů a mladých dospělých*. 1 vyd. Praha: Grada, 2011, 400 s. ISBN 978-80-247-3554-2.
4. BERGEROVÁ, Yvona. *Biologická léčba u onkologických pacientů z pohledu všeobecné sestry*. Plzeň, 2014. 62 s. Bakalářská práce. Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce Mgr. Simona Boudová
5. BOKEMEYER, Carsten, BONDARENKO, Igor, MAKHSON, Anatoly et al. Fluorouracil, Leucovorin and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 Feb 10, 27 (5), p. 663-671.
6. BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. 1.vyd. Praha: Maxdorf, 2017, 277 s. ISBN 978-80-7345-539-2.
7. ČERNOCH, Jiří. *Prekancerózy v trávicím traktu*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, 200 s. ISBN 978-80-247-3500-9.
8. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ. *Česká republika a rakovina v číslech* [online]. 2011 [cit. 2018-03-18]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/co-musite-vedet/ceska-republika-a-rakovina-v-cislech>.

9. DOSTÁLOVÁ, Olga. *Péče o psychiku onkologicky nemocných*. 1 vyd. Praha: Grada, 2016, 168 s. ISBN 978-80-247-5706-3.
10. FUSEK, Martin, Libor VÍTEK, Jaroslav BLAHOŠ jr., Marián HAJDÚCH, Tomáš RUMML a kolektiv. *Biologická léčiva: teoretické základy a klinická praxe*. 1. vyd. Praha: Grada, 2012, 224 s. ISBN 978-80-247-3727-0.
11. HECHT, J.Randolph, MITCHELL, Edith, CHIDIAC, Tarek et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009 Feb 10, 27 (5), p. 672-680.
12. HOLUBEC, Luboš a kol. *Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, 175 s. ISBN 80-247-0636-9.
13. HOMOLOVÁ, Pavlína. *Biologická léčba kolorektálního karcinomu*. Pardubice, 2010. 94 s. Diplomová práce. Univerzita Pardubice, Fakulta zdravotnických studií. Vedoucí práce doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.
14. HURWITZ, Herbert, FEHRENBACHER, Louis, NOVOTNY, Wiliam et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leukovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2004 June 3, n.350, p.2335-2342.
15. JELÍNEK, Martin. *Výživa při zhoubných onemocněních: průvodce stravou těla i mysli*. 1. vyd. Ostrava: ATAC, 2013, 128 s. ISBN 978-80-905640-0-8.
16. KLENER, Pavel a Pavel KLENER ml. 1. vyd. *Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii*. Praha: Grada, 2010, 232 s. ISBN 978-80-247-2808-7.
17. KLENER, Pavel, Jiří VORLÍČEK et al. *Podpůrná léčba v onkologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 1998, 231 s. ISBN 80-902501-2-2.
18. KOUTECKÝ, Josef. *Nádorová onemocnění dětí a mladistvých*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 1997, 220 s. ISBN 80-7184-246-x.

19. KRŠKA, Zdeněk, David HOSKOVEC a Luboš PETRUŽELKA. 1. vyd. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada, 2014, 904 s. ISBN 978-80-247-4284-7.
20. LIPSKÁ, Ludmila, Vladimír VISOKAI a kol. *Recidiva kolorektálního karcinomu: komplexní přístup z pohledu chirurga*. 1. vyd. Praha: Grada, 2009, 456 s. ISBN 978-80-247-3026-4.
21. LUKÁŠ, Karel a Aleš ŽÁK. *Gastroenterologie a hepatologie: učebnice*. 1. vyd. Praha: Grada, 2007, 380 s. ISBN 978-80-247-1787-6.
22. NEJEDLÁ, Marie. *Fyzikální vyšetření pro sestry*. 2., přeprac. vyd. Praha: Grada, 2015, 284 s. ISBN 978-80-247-4449-0.
23. PERLÍK, František. *Základy farmakologie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 2011, 182 s. ISBN 978-80-7262-759-2.
24. SLÍVA, Jiří a Martin VOTAVA. *Farmakologie*. 1. vyd. Praha: Triton, 2010, 238 s. ISBN 978-80-7387-424-7.
25. SLÍVA, Jiří a Martin VOTAVA. *Farmakologie*. 1.vyd. Praha: Triton, 2011, 394 s. ISBN 978-80-7387-500-8.
26. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *5-fluorouracil* [online]. 2018 [cit. 2018-03-26] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0012665>
27. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Kapcitabin* [online]. 2018 [cit. 2018-03-16] Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf
28. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Leukovorin* [online]. 2018 [cit. 2018-03-16] Dostupné z: www.sukl.cz/download/pil/PI108946.doc

29. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Oxaliplatin* [online]. 2018 [cit. 2018-03-16] Dostupné z: <http://www.sukl.cz/download/pil/PI11846.pdf>
30. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Stivarga* [online]. 2018 [cit. 2018-03-16] Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
31. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Zaltrap* [online]. 2018 [cit. 2018-03-19] Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf
32. ŠAFRÁNKOVÁ, Alena a Marie NEJEDLÁ. *Interní ošetřovatelství II*. 1. vyd. Praha: Grada, 2006, 212 s. ISBN 978-80-247-1777-7.
33. ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. NÁRODNÍ ONKOLOGICKÝ REGISTR. *Zhoubné nádory v roce 2011* [online]. 2014 [cit. 2018-03-26] Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/zhoubne-nadory-roce-2011>
34. VAŇÁSEK, Jaroslav, Kateřina ČERMÁKOVÁ a Iveta KOLÁŘOVÁ. *Paliativní péče v onkologii*. 1. vyd. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2013, 61 s. ISBN 978-80-7395-586-1.
35. VOKURKA, Samuel et al. *Postižení dutiny ústní onkologických pacientů*. 1. vyd. Praha: Current Media, 2014, 146 s. ISBN 978-80-260-6359-9.
36. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ, Hilda VORLÍČKOVÁ a kolektiv. *Klinická onkologie pro sestry*. 2. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012, 448 s. ISBN 978-80-247-3742-3.
37. ZEMAN, Miroslav, Zdeněk KRŠKA a kolektiv. *Chirurgická propedeutika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2011, 512 s. ISBN 978-80-247-3770-6.
38. ZEMAN, Miroslav, Zdeněk KRŠKA et al. *Speciální chirurgie*. 3., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, 2014, 511 s. ISBN 978-80-7492-128-5.

39. ZVÁROVÁ, Jana. *Základy statistiky pro biomedicínské obory*. 3. vyd. Praha: Karolinum, 2016, 220 s. ISBN 978-80-246-3416-6.