

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2017

Lucie Žantová

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií

Moderní léčba karcinomu anu
Lucie Žantová

Bakalářská práce
2017

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2015/2016

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Lucie Žantová**
Osobní číslo: **Z14150**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Moderní léčba karcinomu anu**
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

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 stanovené metodiky.
4. Analýza a interpretace získaných dat.
5. Zhodnocení výsledků práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

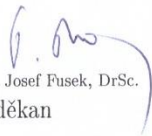
1. ČIHÁK, Radomír. Anatomie 2. 3., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.
2. HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.
3. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2663-5.
4. ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1.
5. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.

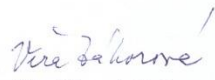
Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. prosince 2015

Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2017


prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
děkan

L.S.


Věra Záhorová, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 27. února 2017

Prohlášení autora

Prohlašuji, že jsem tuto práci 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.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 4. 5. 2017

Lucie Žantová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych poděkovala mému vedoucímu bakalářské práce MUDr. Milanovi Vošmikovi Ph.D. za odborné vedení práce, pomoc při získávání údajů pro výzkumnou část práce, trpělivost a zejména čas, který mi věnoval.

ANOTACE

Název mé bakalářské práce je „Moderní léčba karcinomu anu“. Tato práce je rozdělena na část teoretickou a praktickou. V teoretické části uvedu základní informace o onemocnění a jeho léčbě se zaměřením na zevní radioterapii. V části praktické se budu zabývat kazuistikami jednotlivých pacientů s karcinomem anu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Karcinom anu, radioterapie, konkomitantní chemoradioterapie, moderní léčba

TITLE

Modern therapy of anal cancer

ANNOTATION

Title of my thesis is "Modern treatment of anal cancer." This work is divided into theoretical and practical parts. In the theoretical part I will state basic information about the disease and the treatment of it focused on an external radiotherapy. In the practical part I will cover case studies of individual anal cancer patients.

KEYWORDS

Anus carcinoma, radiotherapy, concomitant chemoradiotherapy, modern treatment

Obsah

Úvod.....	15
Cíl práce.....	16
Teoretická část.....	17
1 Historie radioterapie.....	18
1.1 Vývoj české radioterapie.....	18
2 Přístroje používané v moderní radioterapii.....	19
2.1 Leksellův gama nůž.....	19
2.2 Elektrostatický lineární urychlovač.....	19
2.3 Vysokofrekvenční lineární urychlovač.....	19
2.4 Cyberknife.....	20
2.5 Protonový urychlovač.....	20
3 Moderní techniky radioterapie.....	21
3.1 3D-konformní radioterapie.....	21
3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou.....	21
3.2.1 Fixní poloha hlavice při IMRT – sliding windows.....	21
3.2.2 Fixní poloha hlavice při IMRT – step and shoot.....	21
3.2.3 Objemově modulovaná pohybová radioterapie.....	22
3.2.4. Tomoterapie.....	22
3.3 Radioterapie řízená obrazem.....	22
3.3.1 Metody IGRT – portálové snímkování a RTG snímkování.....	22
3.3.2 Metody IGRT – Cone-beam CT.....	23
3.4 Protonová terapie.....	23
4 Anatomie.....	24
4.1 Stavba stěny análního kanálu.....	24
4.2 Mechanismus análního uzávěru.....	24
4.3 Kritické orgány.....	25

4.4 Regionální uzliny	25
5 Karcinom anu.....	26
5.1 Základní charakteristika	26
5.2 Histologie	26
5.3 Etiologie	26
5.3.1 Možnosti prevence HPV.....	27
5.4 Prognostické faktory	27
5.4.1 TNM	27
5.5 Klinické příznaky	28
5.6 Diagnostika	29
5.7 Terapeutická strategie u jednotlivých druhů karcinomu anu	29
5.7.1 Spinocelulární karcinom.....	29
5.7.2 Adenokarcinom	29
5.7.3 Verukózní karcinom	29
5.7.4 Bazocelulární karcinom.....	30
5.7.5 Bowenova a Pagetova choroba.....	30
5.7.6 Kaposiho sarkom	30
5.7.7 Sarkom.....	30
6 Radioterapie	31
6.1 Základní rozdělení radioterapie.....	31
6.1.1 Kurativní radioterapie.....	31
6.1.2 Paliativní radioterapie.....	31
6.2 Cílové objemy	32
6.3 Cílové objemy u karcinomu anu	33
6.4 Dávka a frakcionace	33
6.5 Plánování radioterapie.....	34
6.6 Technika radioterapie.....	34

7 Léčba karcinomu anu.....	35
7.1 Léčba podle Národních radiologických standardů.....	35
7.2 Konkomitantní chemoradioterapie.....	35
7.3 Komplikace konkomitantní chemoradioterapie	36
7.4 Brachyterapie	36
7.5 Chirurgická léčba	37
7.6 Paliativní terapie.....	37
8 Sledování pacientů po léčbě	38
8.1 Sledování pacientů ve FN Hradec Králové.....	38
9 Klinické studie s využitím IMRT a simultánním integrovaným boostem u karcinomu anu .	39
9.1 Studie RTOG 0529.....	39
9.2 Studie Netherlands Cancer Institute (Amsterdam)	39
Praktická část	40
10 Výzkumné otázky	41
11 Metodika	42
12 Kazuistiky	43
12.1 Kazuistika 1.....	43
12.2 Kazuistika 2.....	46
13 Diskuze	49
14 Závěr	51
15 Použitá literatura	52

Seznam obrázků

Obrázek 1 Snímek z PET/CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK)	44
Obrázek 2 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK).....	45
Obrázek 3 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK).....	47
Obrázek 4 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK).....	48

Seznam tabulek

Tabulka 1 Primární nádor (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s. 107).....	28
Tabulka 2 Regionální mízní uzliny (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s .107)	28
Tabulka 3 Vzdálené metastázy (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s. 107).....	28
Tabulka 4 Doporučená schémata (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 147).....	36

SEZNAM ZKRATEK

5-FU - 5 fluorouracil

^{60}Co – kobalt

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrom

AP – předozadní

c – klinický

CBCT – Cone Beam Computed Tomography

cca. - cirka

cDDP – cisplatina

cm – centimetr

CNS – Centrální nervová soustava

CT – výpočetní tomografie

CTV – clinical target volume

event. - eventuálně

GTV – gross tumor volume

Gy – gray

HPV – lidský papilomavirus

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

IGRT – Image-guided radiation therapy

IMRT – Intensity modulated radiotherapy

ITV – Internal Target Volume

kol.- kolektiv

kont. – kontinuálně

LGN – Leksellův gama nůž

m. – musculus

MLC – vícelamelový kolimátor

MMC – mitomycin

MR – magnetická rezonance

např. – například

p – patologický

PA – zadopřední

PET – pozitronová emisní tomografie

PTV – planning target volume

RTG – rentgen, rentgenový

SIB-IMRT – Simultaneous integrated boost intensity modulated radiation therapy

TNM – Tumor, nodus, metastáza

UZ – ultrasonografie

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy

Záření X – rentgenové záření

Úvod

Pro svou bakalářskou práci jsem si vybrala téma Moderní léčba karcinomu anu. Karcinom anu patří mezi méně časté maligní nádory. V České republice se ročně vyskytuje pouze v desítkách případů. Incidence onemocnění je přibližně 1-1,2 případů na 100 000 obyvatel.

Léčba karcinomu anu je založena na rozdíl od jiných karcinomů v gastrointestinálním traktu, na primární kurativní konkomitantní chemoradioterapii (kombinaci chemoterapie a radioterapie). Chirurgické řešení se využívá jako definitivní léčba pouze u malých a prognosticky příznivých lézí, při jejichž odstranění nemusí být vyvedena kolostomie. Pokud ovšem selže základní léčebný postup chemoradioterapie, může se přistoupit k jako záchranné léčbě k mutilujícímu radikálnímu výkonu - abdominoperineální resekci anorekta.

Má bakalářská práce se dělí na teoretickou a praktickou část. Teoretická část je zaměřena na moderní radioterapeutické techniky a přístroje z oboru radioterapie. Dále se věnuji samotnému onemocnění a jeho léčbě. V praktické části řeším problematiku léčby karcinomu anu formou dvou kazuistických příkladů.

Cíl práce

Cílem mé bakalářské práce je přiblížení problematiky diagnostiky a léčby karcinomu s důrazem na roli radiologického asistenta v diagnosticko-léčebném procesu, zejména při moderních metodách plánování a aplikace zevní radioterapie.

Teoretická část

1 Historie radioterapie

Radioterapie je jeden z nejmladších lékařských oborů. První pokusy o využití rentgenových paprsků k léčbě byly datovány již do roku 1895, kdy byly objeveny. Ale veřejnost byla vůči rentgenovým paprskům velmi skeptická. Následující rok byla objevena přirozená radioaktivita a izolováno radium. Následně se radium začalo využívat jak léčebně přikládáním rádiových tub na kůži, tak i komerčně. V první polovině 20. století se začala rozvíjet roentgenoterapie. Hlavně se využívala k léčbě nenádorových onemocnění, protože z důvodu nežádoucích účinků na zdravé tkáně bylo obtížné ozařovat hluboko uložené tumory. První kobaltový ozařovač, který byl schopný ozařovat hluboko uložené léze byl nainstalován v roce 1951 v Londýně a Ontariu. Dnešní standartní vybavení radioterapeutického pracoviště lineární urychlovač byl poprvé v roce 1952 instalován v Kalifornii (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 9).

1.1 Vývoj české radioterapie

Profesor Jedlička nechal poprvé v roce 1902 přivést radium, které následně neopatrná sestra vyhodila. V Československu během 20. století vznikla řada léčebných metod. Profesor Antonín Ostrčil například vyvinul novou metodu pro léčbu karcinomu děložního hrdla spočívající v kombinaci brachyterapie a zevního ozařování. Ve třicátých letech 20. století vznikly v Praze a v Brně první oddělení pro léčbu zářením. Největší rozvoj radioterapeutických pracovišť u nás nastal po 2. světové válce (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 9-10).

2 Přístroje používané v moderní radioterapii

Radioterapie používá k léčbě především fotonové, gama a elektronové záření. Jako další využitelné druhy záření jsou: protony, lehké ionty a neutrony. Využívá se zejména vysokoenergetické záření, které má dvě velké výhody. První výhodou je, že šetří kůži, protože dávka na ní je velmi nízká a druhá výhoda je, že se absorbuje do všech tkání stejně (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 103)

2.1 Leksellův gama nůž

Ozařovačem, který využívá ^{60}Co je Leksellův gama nůž. LGN může mít buď 201 nebo 192 zdrojů ^{60}Co . Kolimace záření je prováděna třemi kolimátory, z nichž jsou dva stacionární a jeden výměnný. Další variantou je kolimace automatická s osmi nezávislými segmenty. Pomocí LGN se provádí ozáření intrakraniální oblasti a cervikální části páteře (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 105).

2.2 Elektrostatický lineární urychlovač

Tento druh lineárního urychlovače tvoří vakuovaná trubice se systémem urychlovacích elektrod, anodou a katodou na jejích koncích a zdrojem vysokého napětí. Anodu tvoří terčík vyrobený z wolframu či zlata a katodu se spirálou. Po emitaci elektronu z elektronového děla vstupuje do urychlovací trubice, kde postupně vzrůstá napětí, vzniká elektrostatické pole, a to elektron urychluje. Na konci trubice narazí elektron na terčík a tím vzniká záření X (Binarová. 2010, s. 120).

2.3 Vysokofrekvenční lineární urychlovač

Vysokofrekvenční lineární urychlovač je tvořen stejnými prvky jako urychlovač elektrostatický. Jen elektrody jsou válcové a připojené ke zdroji střídavého napětí. Princip urychlení částic spočívá v tom, že když se kladně nabitá částice přiblíží k elektrodě se záporným nábojem, dojde ke zvýšení její rychlosti. Když projde částice elektrodou, dojde k přepólování ostatních elektrod. Postupně se elektrody prodlužují (Binarová. 2010, s. 121).

Dále se tento vysokofrekvenční urychlovač dělí na lineární urychlovač s nosnou vlnou a lineární urychlovač se stojatou vlnou (Binarová. 2010, s. 121-122).

2.4 Cyberknife

Cyberknife se řadí mezi robotické lineární urychlovače. Díky připevnění přístroje k robotickému rameni má výhodu ozařování z mnoha úhlů. Tvarování svazku může být zajištěno dvěma způsoby, a to vyměnitelnými fixními kolimátory nebo kolimátorem Iris. Na stropě ozařovny jsou zavěšeny dvě rentgenky a pod ozařovacím stolem je detektor. Díky tomu se pořizují snímky a řízení ozařování může probíhat pomocí prostorové lokalizace. Cyberknife se používá pro indikace léčené intrakraniální a extrakraniální radiochirurgií (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 104-105).

2.5 Protonový urychlovač

Protonový urychlovač se skládá z cyklotronu, systému pro přenos svazku, gantry a ozařovací hlavice. Jako zdroj protonů je používán vodík. Protony jsou urychleny elektromagnetickým polem v cyklotronu a tím odděleny od elektronů. Dále extrahované protony pokračují systémem pro přenos svazku. Regulace energie probíhá v degraderu, kde protony přecházejí přes vrstvu uhlíku a tím jsou zpomaleny. Po tomto procesu je již svazek rozváděn do jednotlivých ozařoven. Při samotném ozařování je svazek tvarován pomocí kolimátorů a kompenzátorů, nebo je díky skenovacím magnetům nasměrován do jednotlivých bodů. Hlavice protonového ozařovače může být fixní a pohybuje se robotický stůl nebo gantry rotuje (Kubeš. 2013, s. 265).

3 Moderní techniky radioterapie

3.1 3D-konformní radioterapie

Základem 3D konformní radioterapie je plánování pomocí plánovacích výpočetních algoritmů, které umožňují vypočítat přesnou dávkovou distribuci v těle pacienta. Principem je využití CT snímků v plánovací poloze, což v praxi znamená, že pacient ve fixačních pomůckách podstoupí plánovací CT. Na CT snímcích jsou pak zakresleny kontury jednotlivých cílových objemů a rizikových struktur. V takto připraveném počítačovém 3D modelu pacienta můžeme pomocí plánovacích konzolí modelovat směry, tvary a velikosti polí, jejich zatížení, klíny, energie atd. a hodnotit trojrozměrně dávkovou distribuci (Binarová. 2010, s. 92).

3.2 Radioterapie s modulovanou intenzitou

Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je pokročilou formou 3D-konformní radioterapie. Během ozařování se cíleně tvaruje ozařované pole pomocí listů MLC (vícelistový kolimátor), a tím se v podstatě mění intenzita záření v rámci příslušného pole. Při optimálním rozložení intenzit v rámci jednotlivých polí je možné dosáhnout ještě konformnější distribuce dávky než při klasické 3D – konformní radioterapii. Výhoda této techniky spočívá v homogenním pokrytí dávkou dříve těžko ozařovaných tumorů a šetření kritických orgánů ozařované oblasti, zvláště v oblasti konkavit plánovacího cílového objemu. U karcinomu anu je při použití IMRT techniky lépe šetřen močový měchýř a kličky tenkého střeva, u žen částečně i pochva (Šlampa. 2016, online).

3.2.1 Fixní poloha hlavice při IMRT – sliding windows

Při této technice je svazek zapnutý celou dobu během pohybu lamel. Směr pole i dávkový příkon je statický, nicméně během ozařování se přeskupují lamely MLC. Nad místem, nad kterým jsou lamely MLC otevřeny delší dobu je pak intenzita záření vyšší než nad místem, nad kterým jsou lamely otevřeny dobu kratší. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 427).

3.2.2 Fixní poloha hlavice při IMRT – step and shoot

Tato metoda je historicky starší než metoda „sliding windows“. Je založena na rozdělení ozařovacího pole do subpolí. Každé subpole má určenou polohu lamel a dávku. V době, kdy se lamely přenastavují je svazek záření vypnut (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 427).

3.2.3 Objemově modulovaná pohybová radioterapie

Objemově modulovaná pohybová radioterapie (VMAT) je naopak pokročilejší formou IMRT než metoda „sliding windows“. Technika VMAT využívá také pohybu lamel během záření příslušného svazku, nicméně současně se může otáčet hlavice (odpovídá pohybové terapii) a navíc se současně může i měnit dávkový příkon záření. Pomocí VMAT lze dosáhnout konformního ozáření tumoru potřebnou dávkou během mnohem kratšího času. Tato technika má výhodu maximálního šetření zdravých tkání a díky její rychlosti se snižuje riziko pohybu pacienta a vzniku nepřesností při ozáření. Další výhodou je zkrácení čekací doby pacientů na ozáření (Šlampa, 2016, online).

3.2.4. Tomoterapie

Tomoterapie je zvláštní formou IMRT. Je prováděna na speciálním přístroji, který připomíná klasické spirální CT. Přístroj obsahuje ovšem nejen zdroj záření kilovoltážní, užívaný pro 3D zobrazení před vlastním zahájením záření (metoda IGRT viz níže), ale zejména zdroj megalovoltážní (lineární urychlovač), který také rotuje po spirále a umožňuje z příslušných poloh v jednotlivých řezech ozařovat cílový objem podle požadavků plánovacího výpočetního algoritmu (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 417).

3.3 Radioterapie řízená obrazem

Další moderní technikou je IGRT (radioterapie řízená obrazem). Tato technika využívá zobrazovací metody před nebo během ozařování. Můžeme využít dvourozměrné nebo trojrozměrné zobrazení. Tím se kontroluje poloha pacienta během ozařování, protože mezi ozářeními i při ozáření mohou vznikat odchylky. Tyto odchylky mohou být způsobeny změnou polohy pacienta či změnou anatomických poměrů například úbytkem váhy nebo otokem ozařované oblasti (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 46).

3.3.1 Metody IGRT – portálové snímkování a RTG snímkování

Naproti hlavici lineárního urychlovače je detektor a pomocí záření přímo z hlavice se vyhotoví dvojrozměrný portálový snímek. Pro lepší prostorové zobrazení se provádí většinou dva snímky na sebe kolmé. Tyto snímky se porovnávají se snímkem vygenerovaným z plánovacího CT. Srovnání snímků se provádí buď automaticky, nebo manuálně na kostěné struktury, které jsou na snímcích dobře vidět. Po porovnání snímků se automaticky upravuje poloha ozařovacího stolu. Je možné použít i dvou snímků zhotovených mocí rentgenky a detektoru. Tyto snímky jsou oproti portálovým kvalitnější (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 46-47).

3.3.2 Metody IGRT – Cone-beam CT

Pro vytvoření obrazu CBCT se využívá rentgenky a detektoru. Obraz vznikne během desítek sekund z několika stovek projekcí, které jsou vytvořeny při jedné otočce gantry. Stejně jako u předchozího zobrazení se i snímky z CBCT porovnávají s referenčními snímky z plánovacího CT. Na snímku jsou patrné měkké tkáně i kostěné struktury (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 47).

3.4 Protonová terapie

Protonová terapie funguje na jiných fyzikálních principech než léčba fotonová, která se používá v klasické radioterapii. Oproti fotonům předávají protony podél své dráhy malou část své energie. Až na konci své dráhy proton vyzáří maximum své energie. Této části křivky, kde dojde k předání maxima energie, se říká Braggův peáík. Hloubka Braggova peáíku je určena vstupní energií částice. Když předá proton svou energii tak se zastaví a dávka za nádorem je tedy nulová. Ozařování musí být velmi přesné, proto je nezbytné využití IGRT. Protonová terapie má výhodu vysokého šetření zdravých tkání před a za tumorem. Mezi diagnózy vhodné pro protonovou terapii patří například karcinomy dětského věku, uveální melanom, tumory báze lební, karcinomy CNS, diskutuje se i o využití pro karcinom anu (Kubeš. 2013, s. 264-267).

4 Anatomie

Anální kanál je část tlustého střeva, jež vede od rekta k perianální kůži. Sliznici análního kanálu pokrývá musculus sphincter ani interus. Konečná část análního kanálu se nazývá anální okraj, který tvoří pigmentovaná kůže (Šlampa a kol. 2011, s. 78).

4.1 Stavba stěny análního kanálu

Stavba stěny análního kanálu je podobná stěně celého konečníku, ale jsou zde patrné drobné rozdíly. Svalovou vrstvu konečníku tvoří hladká svalovina tlustého střeva. Nad samotným anem vytváří sliznice asi 1 cm široký prstenec cirkulární svaloviny vnitřního svěrače konečníku s bohatou žilní pletení. Velmi podobné žilní pleteně se nachází také v podkoží řitního otvoru. Zevní svěrač je tvořen příčně pruhovanou svalovinou a je inervován míšními nervy (Dylevský. 2009, s. 330-331).

4.2 Mechanismus análního uzávěru

Na mechanismu análního uzávěru se podílí jednak svěrače vnitřní (z hladké svaloviny) a zevní (z příčně pruhované svaloviny) a také svaly dna pánevního. Podle Čiháka (2013, s. 27) „*Musculus sphincter ani internus je zesílená hladká cirkulární svalovina análního kanálu ve formě prstence vysokého asi 2-2.5 cm, uloženého do linea anocutanea kraniálně až do oblasti columnae anales. Musculus sphinter ani externus je svěrač z příčně pruhované svaloviny, zvenčí obemykající musculus ani internus a zdola přiložený k musculus levator ani.*“. Pars profunda se nachází těsně pod průchodem rekta a je to hluboká složka svalu. Součástí dna pánevního je musculus puborectalis, který je vzadu laterálně ve styku s pars profunda. Čihák (2013, s. 127) říká že „*Pars profunda spolu s m. puborectalis představují nejdůležitější složku uzávěrového mechanismu a funkčně se označuje jako m. compressor recti.*“. Na pars profunda navazuje pars superficialis, který obsahuje převážně kruhově uspořádaná vlákna a zužuje anální kanál svým smrštěním (Čihák, 2013, s. 126-127).

Ke kůži okolo análního otvoru je fixovaný pars subcutanea, který tvoří prstenec svalových vláken. Pars subcutanea svým stažením vtahuje a zřasuje kůži okolo análního otvoru. Nejúčinnější část mechanismu análního uzávěru tvoří musculus puborectalis spolu se zevními podkovovitými snopci vnějšího svěrače. Ty způsobují, že při smrštění je rectum táhnuto dopředu a zadní stěna recta je přitlačena k přední stěně což má za efekt vznik anorektálního úhlu. „*Tento úhel se vyrovnává v průběhu defekace, poté se tahem svalů opět vytvoří.*“ (Čihák, 2013, s. 127-128).

4.3 Kritické orgány

Anus sousedí s několika orgány, které jsou v radioterapii nazývány jako kritické orgány. Mezi tyto orgány patří: rektum, močový měchýř, tenké střevo a u žen pochva (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 148).

4.4 Regionální uzliny

Mezi regionální uzliny anu patří: uzliny perirektální, vnitřní ilické a tříselné uzliny (Šlampa a kol. 2011, s. 79).

5 Karcinom anu

5.1 Základní charakteristika

Karcinom anu se řadí mezi méně časté onemocnění. Incidence tohoto onemocnění činila v roce 2008 1,24/100 000 obyvatel a mortalita 0.65/100 000. Index incidence/mortalita je trvale v rozmezí 0,5-0,6. Oproti mužům mají ženy incidenci karcinomu anu cca 1,5x vyšší. Ve věkové kategorii 70-80 let je největší výskyt karcinomu. V době stanovení diagnózy jsou stejnoměrně zastoupena stádia I-III. U stádia VI klesá podíl po roce 2003 pod 10 % a u 1/4 nemocných je stádium nadále neurčené (Novotný, Vítek a kol. 2012, s. 123).

5.2 Histologie

Nejčastější druh karcinomu v anální oblasti je spinocelulárního karcinom (squamózní karcinom), který tvoří asi 70 % případů. Dalších 20-25 % případů tvoří kloakogenní karcinom a mukoepidermoidní karcinom. Vzácné typy karcinomů tvoří cca. 5 % případů. Mezi vzácné typy karcinomů patří: melanom, adenokarcinom, basaliom, malobuněčný karcinom, nediferenciovaný karcinom, karcinoid a Kaposiho sarkom, který často souvisí s AIDS (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s 145).

5.3 Etiologie

Mezi rizikové faktory pro vznik karcinomu anu patří hlavně infekce HPV (lidský papilomavirus) a kouření. Převážným nositelem rizika je typ HPV 16. Dále typy 18, 31, 33 a 35 jsou rizikové v menší míře. Přítomnost HPV infekce byla popsána u lokalizací v perianální oblasti u 64 % a v análním kanálu u 92 % případů. Rizikovou skupinou jsou také homosexuálně orientovaní, sexuálně promiskuitní jedinci a pacienti podstupující imunosupresivní léčbu. Benigní nálezy v anální krajině jako hemoroidy, píštěle a fisury či chronická zánětlivá onemocnění jako morbus Crohn a colitis ulcerosa riziko vzniku karcinomu anu nezvyšují (Novotný, Vítek a kol. 2012, s. 124-125).

5.3.1 Možnosti prevence HPV

Prevence proti HPV je dvojitá. Jako první možnost je edukovat o sexuálních praktikách a používání ochranných pomůcek jako prezervativ. Druhou možností je očkování obou pohlaví proti HPV. V této době jsou na trhu očkovací látky, které snižují riziko infekce hlavně pro typy HPV 6, 11, 16 a 18. Tyto vakcíny jsou primárně určeny jako prevence karcinomu děložního čípku, takže jsou aplikovány pouze dívkám. Ovšem v poslední době se dosti diskutuje i o očkování chlapců kvůli nárůstu incidence karcinomu anu. Očkování obou pohlaví již v Evropě doporučilo např. Rakousko (Vošmik a kol. 2017, online).

5.4 Prognostické faktory

Nejdůležitějším faktorem pro stanovení prognózy je rozsah onemocnění. Jako základní prognostické ukazatele se používáme TNM klasifikaci a stupeň klinického stádia. Pro laboratorní vyšetření sérových markerů se prognostický význam nepotvrdil. Jediným významným ukazatelem laboratorního vyšetření krve je hladina hemoglobinu při stanovení diagnózy. Prognóza je nepříznivá, pokud se do 26 týdnů od zahájení chemoterapie nedosáhne úplné remise (Novotný, Vítek a kol. 2012, s. 125).

5.4.1 TNM

TNM klasifikace se používá jako standardní hodnotící škála u maligních nádorů. Tato klasifikace pomáhá při hodnocení diagnostických výsledků, při plánování léčby, poskytuje údaje o prognóze a napomáhá při hodnocení léčebných výsledků. TNM klasifikace je založena na hodnocení tří složek: T – rozsah primárního nádoru, N - zda je přítomný výskyt metastáz v regionálních mízních uzlinách a jejich rozsah, M - zda se vyskytují vzdálené metastázy. Používají se dvě klasifikace. Klinická klasifikace je označována jako TNM či cTNM, která je důležitá pro výběr a hodnocení léčby. Tato klasifikace se řídí nálezy, které byly získané před léčbou. Druhá klasifikace se nazývá patologická a má označení pTNM. Poskytuje doplňující data k odhadu prognózy, dále se používá jako vodítko adjuvantní terapie. Je založena na výsledcích, které byly získány při chirurgickém výkonu a z patologického vyšetření (biopsie). Pro jednotlivé anatomické oblasti je TNM klasifikace upravena (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s 6-9).

Tabulka 1 Primární nádor (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s. 107)

T – primární nádor	
TX	Primární nádor nelze hodnotit
T0	Bez známek primárního nádoru
Tis	Karcinom in situ
T1	Nádor 2 cm nebo méně v největším rozměru
T2	Nádor je větší než 2 cm, ne však více než 5 cm v největším rozměru
T3	Nádor větší než 5 cm v největším rozměru
T4	Nádor jakékoli velikosti postihující okolní orgán (y), např. pochvu, uretru, močový měchýř

Tabulka 2 Regionální mízní uzliny (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s. 107)

N – regionální mízní uzliny	
NX	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit
N0	V regionálních mízních uzlinách nejsou metastázy
N1	Metastázy v perirektální (ch) mízní (ch) uzlině (uzlinách)
N2	Metastázy v jednostranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách
N3	Metastázy v perirektálních a inguinálních mízních uzlinách a/nebo v oboustranných vnitřních ilických a/nebo inguinálních mízních uzlinách

Tabulka 3 Vzdálené metastázy (Sobin, Gospodarowicz, Wittekind. 2010, s. 107)

M – Vzdálené metastázy	
M0	Nejsou vzdálené metastázy
M1	Vzdálené metastázy

U karcinomu anu se kategorie pT, pN a pM shodují s kategoriemi T, N a M. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 146).

5.5 Klinické příznaky

Příznaky karcinomu anu vycházejí hlavně z jeho lokalizace. Tento nádor je při vyšetření per rectum hmatný jako tuhý útvar. Dalším příznakem bolestivost anální krajiny, diskomfort při vyprazdňování a tenesmy. V těžších stádiích onemocnění provází krvácení a inkontinenci (Novotný, Vítek a kol. 2012, s. 125).

5.6 Diagnostika

Základem diagnostiky je provedení histologického vyšetření z biopsie, obvykle z anoskopie. Mezi potřebné diagnostické údaje patří anamnéza (osobní a rodinná), vyšetření per rectum a u žen gynekologická prohlídka. Ze zobrazovacích metod se využívá ultrazvuk (tríselných uzlin a transrektální ultrasonografie), RTG plic pro výskyt metastáz, CT břicha a pánve dále se může využít i magnetická rezonance. V posledních letech získává větší význam PET/CT celého trupu. Jako další se provádí biochemická a hematologická vyšetření (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 145-146).

5.7 Terapeutická strategie u jednotlivých druhů karcinomu anu

5.7.1 Spinocelulární karcinom

Pro spinocelulární karcinom anu a jeho varianty se jako základní léčebná metoda používá konkomitantní chemoradioterapie. Výsledky ve smyslu vyléčení jsou srovnatelné s radikální chirurgickou léčbou, ovšem při použití této metody na rozdíl od radikálního chirurgického zákroku se v přijatelné míře zachovává funkce svěrače asi u 80 % pacientů. Chirurgické výkony v podobě excize jsou vhodné pouze u přístupných a velmi malých dobře diferencovaných povrchových karcinomů, které nejsou větší než 2 cm bez postižených regionálních uzlin. Radikální chirurgický zákrok ve smyslu abdominoperineální resekce je využíván pouze jak tzv. záchranná léčba v případě, že se po konkomitantní chemoradioterapii prokáže perzistence nemoci nebo recidiva. U pacienta, který má již metastázy a netoleroval by radikální chemoradioterapii se může indikovat paliativní léčba (Šlampa a kol. 2011, s. 80).

5.7.2 Adenokarcinom

Léčba adenokarcinomu anu je velmi podobná léčbě adenokarcinomu rekta. Využívá se abdominoperineální resekce a předoperační či pooperační radioterapie, případně chemoradioterapie (Šlampa a kol. 2011, s. 80).

5.7.3 Verukózní karcinom

Radikální operační výkon jako léčba volby se provádí u verukózního tumoru. Tento nádor často postihuje svěrače a recidivuje (Šlampa a kol. 2011, s. 80).

5.7.4 Bazocelulární karcinom

Pro léčbu malých bazocelulárních karcinomů análního okraje je možné použít lokální excizi, preferujeme ji obvykle před samostatnou radioterapií. Pokud dochází k rozsáhlému prorůstání do okolí a destrukci análního kanálu můžeme použít rozsáhlejší chirurgický výkon – abdominoperineální resekci, případně v kombinaci s radioterapií (Šlampa a kol. 2011, s. 80).

5.7.5 Bowenova a Pagetova choroba

Jedná se vlastně o intradermální formu karcinomu, tedy tzv. karcinom in situ. Léčbou volby pro Bowenovu a Pagetovu chorobu je obvykle široká lokální excize. Malá ložiska se řeší prostou excizí. U rozsáhlých ložisek se používá kožní štěp či přesunutí kožního laloku. Pokud již tato ložiska přejdou v invazivní karcinom s postižením uzlin, musí být indikována radikální abdominoperineální resekce i s odebráním regionálních uzlin (Šlampa a kol. 2011, s. 80-81).

5.7.6 Kaposiho sarkom

Radioterapeutická léčba je primárně používána při diagnóze perianálního Kaposiho sarkomu. Kaposiho sarkom je velmi radiosenzitivní a chemoterapie se používá v případě generalizace (Šlampa a kol. 2011, s. 81).

5.7.7 Sarkom

Sarkomy se v anorektální oblasti vyskytují velmi vzácně. Pro jejich léčbu se využívá abdominoperineální resekce či lokální excize s pooperační radioterapií (Šlampa a kol. 2011, s. 81).

6 Radioterapie

Radioterapie je léčebnou metodou využívající ionizujícího záření. Touto metodou se léčí nádorová i nenádorová onemocnění. Nejčastěji se využívá lokální či lokálně-regionální metoda, ale v některých případech se používá k systémové léčbě (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 28).

6.1 Základní rozdělení radioterapie

Radioterapie se dělí podle léčebného záměru na kurativní (radikální) a paliativní. Dále podle polohy zdroje se dělí na externí (zevní) a brachyterapii. Při zevní radioterapii je zdroj ionizujícího záření mimo tělo pacienta. Svazek záření směřuje do ozařovaného ložiska a prochází přes kůži. Díky tomu se zevní radioterapie také nazývá transkutánní radioterapie. Při brachyterapii se zdroj ionizujícího záření zavádí do těsné blízkosti ložiska, nebo přímo do orgánu či tkáně s nádorem. A tak je ozařovací vzdálenost velmi malá. Díky tomu se více šetří okolní zdravé tkáně a mohou se tedy aplikovat vyšší dávky záření do cílového objemu (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 28).

6.1.1 Kurativní radioterapie

Cílem kurativní radioterapie je úplné zničení nádoru. Při radikální radioterapii se snažíme aplikovat dostatečnou dávku záření, která splní cíl terapie. Musíme dbát na to, aby dávka nepřinášela větší riziko komplikací, než je přípustné. Radioterapie je prováděna frakcionací dávky. Při radikální radioterapii se používá také kombinace brachyterapie a zevní radioterapie, aby se dosáhlo vyšší dávky v místě nádoru. Také se používá kombinace radioterapie a chemoterapie (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 28).

6.1.2 Paliativní radioterapie

Cílem paliativní radioterapie je zmírnění či odstranění příznaků onemocnění, popřípadě prodloužit přežití pacienta. Mezi paliativní radioterapii patří hlavně analgetická radioterapie, která má za úkol snížit bolesti. Indikovány k paliativní léčbě jsou lokální či regionální pokročilá onemocnění a metastatická onemocnění. Pro paliativní radioterapii se obvykle používá hypofrakcionace. Také se využívá jednorázové ozáření pro pacienty s bolestmi. Používají se nižší dávky než u kurativní radioterapie (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 28).

6.2 Cílové objemy

Oblast, kam chceme aplikovat danou dávku pro zničení nádorových buněk, nazýváme cílový objem. Cílový objem zahrnuje jak makroskopický nález nádoru, tak i lem kde se dá předpokládat mikroskopický výskyt nádoru. Dále je zde zahrnut i bezpečnostní lem. Díky pohybům (např. dýchání) či změně velikosti orgánů, nebo i důsledkem nepřesného nastavení pacienta mohou vzniknout nepřesnosti v ozařovaném poli oproti původnímu plánu. Proto bezpečnostní lem zajišťuje, že nádor bude stále v ozařovaném poli (Binarová. 2010, s. 26).

Definice cílového objemu dle doporučení ICRU 50 a 62.

1. GTV (Gross Tumor Volume) – Makroskopický objem, který byl určen při diagnostických metodách či klinickém vyšetření.
2. CTV (Clinical Target Volume) – Zahrnuje objem GTV s lemem, kde se může vyskytovat mikroskopicky tumor. Případně sem můžou patřit i spádové lymfatické oblasti.
3. ITV (Internal Target Volume) – Zahrnuje CTV s lemy pro fyziologické pohyby, jako je dýchání, náplň dutých orgánů apod.
4. PTV (Planning Target Volume) – Zahrnuje objem CTV (nebo ITV) s bezpečnostním lemem pro rizika nepřesnosti nastavení. Bezpečnostní lem má velikost několika milimetrů až centimetrů (Hynková, Šlampa a kol. 2012, s. 51).

6.3 Cílové objemy u karcinomu anu

Dle standardu FN Hradec Králové cílové objemy pro karcinom anu jsou:

GTV – Je makroskopicky viditelný tumor, a to jak v oblasti anu (GTVT) a oblast uzlin (GTVL).

Velký objem:

- CTV1 zahrnuje objem GTVT s lemem minimálně 2,5 cm kde se může vyskytovat tumor mikroskopicky. Do této oblasti také zahrnujeme spádové uzliny inguinální, zevní a vnitřní ilické, presakrální a po uvážení i společné ilické, fossu ischiorectalis, vnitřní a vnější anální svěrač, mesorektum a presakrální prostor.
- PTV1 tvoří CTV1 obvykle s 1 cm lemem.

Zmenšený objem:

- CTV2 tvoří zmenšený objem CTV1 k dolnímu okraji SI skloubení.
- PTV2 tvoří CTV2 s 1 cm lemem.

Cílené ozáření – boost:

- CTV3 je tvořeno GTV tedy samotným makroskopickým tumorem.
- PTV3 je tvořené CTV3 s 1 cm lemem (Vošmik. 2014, s. 4).

6.4 Dávka a frakcionace

Frakcionace dávky záření je založena na principu vyšší schopnosti zdravých buněk reparace radiačního poškození. Proto rozdělujeme celkovou dávku do malého počtu frakcí, aplikovaných po reparaci normálních buněk. Tímto postupem redukuje nádorové buňky, a přitom zachováváme funkce tkání (Binarová. 2010, s. 15).

Pro kurativní terapii karcinomu anu je minimální celková dávka na tumor 45 Gy a standardně 1,8 Gy na jednu frakci. Obvykle se ovšem nádory anu ozařují do dávek vyšších (54-59,4 Gy v 30-33 frakcích). Proto se používá pro ozařování karcinomu anu metoda postupného zmenšování cílových objemů. V první fázi se ozařují CTV (resp. PTV), který zahrnuje oblast primárního nádoru i všech spádových lymfatických uzlin. Po dávce 36 Gy (tj. po 20 frakcích) se cílový objem zmenší na oblast primárního nádoru a nejbližších spádových uzlin (inguinální a perirektální) a v třetí fázi se jako boost ozařuje pouze oblast postižená nádorem primární nádor, případně makroskopicky postižené lymfatické uzliny.

Proto se objem CTV a PTV rozděluje na CTV1, CTV2 a CTV3 (resp. PTV1, PTV2 a PTV3) podle výše uvedeného zmenšování objemů (Šlampa a kol. 2011, s. 81).

6.5 Plánování radioterapie

Pro realizaci radioterapeutické léčby je nutné její naplánování. Plánování se provádí pomocí CT nebo PET/CT. Kombinace plánovacího CT s pozitronovou tomografií přináší výhodu v přesnější definici GTV. Při plánovacím CT nebo PET/CT vyšetření je pacient uložen do polohy, ve které bude ozařován, s příslušnými fixačními pomůckami. Pro ozařování karcinomu anu se dříve používala zejména pronační poloha na břicho, nyní je ovšem z důvodu lepší stability pacienta používána supinační poloha na zádech s podložením nohou pod kolena. Pokud by ovšem vznikala v oblasti třísel řasa, která by mohla být příčinou vyšší akutní iradiační reakce v této oblasti, pak nohy podkládány nejsou. V rámci polohy na zádech má pacient ruce na prsou a při plánovacím vyšetření i každé frakci radioterapie je doporučen plný močový měchýř, aby bylo více chráněno tenké střevo (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 148-149).

6.6 Technika radioterapie

Nejčastější technikou pro ozařování karcinomu anu bylo historicky použití dvou protilehlých polí AP/PA. Někdy se dávka na oblast třísel navyšovala pomocí elektronových polí. Pro boost může být použito zevní ozařování nebo intersticiální brachyterapie. Dnes je preferováno ozařování některou z technik IMRT (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 149).

7 Léčba karcinomu anu

Dříve než byla zavedena léčba konkomitantní chemoradioterapií bylo 90 % pacientů s karcinomem anu léčeno chirurgicky. Tato léčba spočívala v abdominoperineální amputaci anorekta s vyvedením trvalé stomie. Podle klinického stádia onemocnění se pětileté přežití u chirurgické léčby udává na 40–75 %. Konkomitantní chemoradioterapie se do praxe zavedla díky vysoké chemosenzitivitě a radiosenzitivitě karcinomu anu. K podpoře kombinované léčby přispěli studie, které porovnávali samostatnou léčbu chemoterapií a radioterapií. Kombinovaná léčba dosahovala výrazně lepší lokální kontroly onemocnění 60 % versus 39 %. Další studie prokázaly, že při radioterapii pánevní oblasti a lymfatických uzlin a současným podáváním 5 - fluorouracilu a mitomycinu C se dosahuje vysoké míry kompletní remise. Během pětiletého sledování bylo zjištěno, že 67 % pacientů nemá známky aktivity onemocnění a 64 % pacientům nebyla vyvedena kolostomie (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 146).

7.1 Léčba podle Národních radiologických standardů

V současné době jsou podle Národních radiologických standardů v České republice dodržovány následující obecné zásady léčebné strategie. Jako hlavní kurativní léčba u tumoru anu bez metastáz je konkomitantní chemoradioterapie. U karcinomu, kde nebyla úspěšná léčba kurativní nebo se nedá použít, se provádí záchranná léčba abdominoperineální amputace anorekta. U dobře diferencovaných malých nádorů análního okraje se využívá chirurgická excize. Paliativní či symptomatická léčba se doporučuje při karcinomu anu se vzdálenými metastázami. U análních adenokarcinomů je indikována stejná léčba jako u adenokarcinomu rekta. Tato léčba je založena na chirurgickém výkonu abdominoperineální resekci s využitím předoperační nebo pooperační radioterapii nebo chemoradioterapii. (Ministerstvo zdravotnictví ČR. 2016, s. 159)

7.2 Konkomitantní chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je kombinace radioterapie a chemoterapie. 5 – fluorouracil (5-FU) se může podávat buď bolusově nebo kontinuálně. Míra odpovědi na oba způsoby podání je přibližně stejná, nicméně bolusové podání 5-FU je spojeno s vyšší toxicitou. Proto je preferováno podání formou tzv. kontinuální infuze, obvykle 1. a 5. týden aplikace radioterapie. K 5-FU je pak přidáván mitomycin C (MMC), čímž je dále zvýšena míra pravděpodobnosti kompletní odpovědi. Alternativou ke kombinaci MMC-5-FU

je kombinace 5-FU s cisplatinou (cDDP), která má také vysokou míru kompletních remisí (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 147–148).

Tabulka 4 Doporučená schémata (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 147)

5 – fluorouracil mitomycin C radioterapie	750–1000 mg/m ² / den, i.v. kont., den 1. – 5., týden 1. a 5. 10–15 mg/m ² , i.v., den 1., týden 1. a 5. 45 Gy/ 1,8 – 2 Gy/ den + boost 10–15 Gy (za 6 týdnů)
5 – fluorouracil cisplatina radioterapie	800–1000 mg/m ² / den, i.v. kont., den 1. – 4., týden 1. a 5. 80–100 mg/m ² , i.v., den 1., týden 1. a 5. 45 Gy + event. boost 10–15 Gy
5 – fluorouracil cisplatina radioterapie	1000 mg/m ² / 24 h, i.v. kont., den 1. – 4., týden 1. a 5. 25 mg/m ² , i.v., den 1. – 4., týden 1. a 5. 45 Gy) 25krát 1,8 Gy), boost 10 – 15 Gy

7.3 Komplikace konkomitantní chemoradioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je spojena s rizikem komplikací. Z časných (akutních) komplikací je nutné uvést reakce na kůži, zejména perianálně, v tříselech, oblasti genitálu a intergluteální rýze. Protože dochází k ozařování v oblasti pánve, kde se nachází asi 40 % kostní dřeně, jsou zde i hematologické komplikace, na kterých se však významně spolupodílí i konkomitantní chemoterapie. Pokud do ozařovaného objemu zasahuje tenké střevo, může k akutním reakcím patřit i rozvoj průjmu. Potíže s močením má během léčby asi 10-15 % pacientů (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 149).

Mezi typické pozdní (chronické) reakce po ozáření karcinomu anu slizniční změny, zejména v oblasti perianální a v análním kanálu a u žen v oblasti vagíny (Šlampa. 2008, online). Do gastrointestinálních komplikací zahrnujeme chronické průjmy krvácení, chronický zánět sliznice anu, nekrózu a inkontinenci. Chronické postižení močového měchýře se vyskytují asi u 2 % pacientů. Mezi tyto komplikace patří inkontinence, hematurie, atrofie a chronický zánět močového měchýře. Pozdní kožní komplikace jsou atrofie kůže, špatné hojení ran a vznik nekróz. Vznik postradiační fibrózy může způsobit bolesti v pánevní oblasti a vzniku otoků dolních končetin (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 149).

7.4 Brachyterapie

Po podání konkomitantní chemoradioterapie může být aplikována zevní intersticiální brachyterapie. Využívá se přístup jednorovinnou nebo dvourovinnou punkturou s kombinovanou s intraluminálním endoanálním aplikátorem. Výhoda tohoto postupu ovšem ještě nebyla prokázána (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 149).

7.5 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba může být použita pouze u velmi malých povrchových karcinomů neprostupujících svěrač velikosti cca. 1–2 cm. Také se provádí neradikální chirurgické výkony, po kterých následuje pooperační radioterapie s postupem podobným jako u kurativní léčby (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 146–147).

7.6 Paliativní terapie

Individuálně při metastatickém onemocnění či u pacientů v celkově špatném klinickém stavu se dá zvažovat i léčba paliativní. V těchto případech se používá zkrácených režimů frakcionace, např. 5x4 Gy či 10x3 Gy. Je-li záměr radioterapie paliativní hemostyptický, tj. s cílem snížit riziko opakovaného krvácení, je možné ozářit i jednorázově dávkou 8-10 Gy. (Šlampa, Petera a kol. 2007, s. 149).

8 Sledování pacientů po léčbě

Pacienti po ukončení léčby dochází na kontroly k radiačnímu onkologovi, který podle potřeby doplňuje jednotlivá vyšetření v rámci sledování průběhu onemocnění. Na první kontrolu se pacient dostaví asi za 4 týdny po ukončení terapie. Při této návštěvě se zhodnotí proběhlá léčba a řeší se ještě akutní postradiační reakce. Asi 8 týdnů po dokončení chemoradioterapie radiační onkolog naplánuje kontrolní vyšetření. Kromě fyzikálního vyšetření se doplňují endoskopické vyšetření (výhodou je endosonografie) a CT vyšetření, v lepším případě PET/CT. Pokud ze zmíněných vyšetření neplyne podezření na perzistenci onemocnění, je pacient následně pravidelně sledován (Šlampa a kol. 2011, s. 84).

8.1 Sledování pacientů ve FN Hradec Králové

Pro sledování pacientů po léčbě podle standardů FN Hradec Králové jsou stanovena následující doporučení.

Ambulantní návštěvy:

- Do 2 let od ukončení léčby jsou doporučeny kontroly každé 3 měsíce.
- Do 3. do 5. let po ukončení léčby jsou prováděny kontroly á 6 měsíců.
- Dále se kontroly provádí 1x ročně.

Zobrazující a laboratorní vyšetření:

- 3-6 měsíců po ukončení léčby se provádí kontrolní PET/CT.
- Rtg plic se provádí jednou za rok do 5 let od ukončení léčby, není-li indikováno PET/CT.
- UZ třísel se provádí jednou za rok do 5 let, není-li indikováno PET/CT.
- CT pánve a břicha je prováděno jednou ročně do 3 let (následně UZ břicha á 1 rok do 5 let), pokud ovšem indikováno PET/CT.
- Transrektální ultrazvuk se provádím u pacientů u kterých je nejistá odpověď na léčbu (Vošmik. 2014, s. 5).

9 Klinické studie s využitím IMRT a simultánním integrovaným boostem u karcinomu anu

9.1 Studie RTOG 0529

Jednoramenná studie fáze II testovala využití radioterapie s modulovanou intenzitou v kombinaci s 5-fluorouracilem a mitomycinem-C s cílem snížení akutní morbidity. Studie byla založena na faktu, že radiační léčba se souběžnou léčbou 5-fluorouracilem a mitomycinem-C sice vede k dlouhodobému přežití, ale je spojena se značnou toxicitou. Do studie bylo zařazeno 63 pacientů, hodnotitelných bylo 52. V kombinaci s chemoterapií ve složení 5-fluorouracil a mitomycin-C ve dvou cyklech byli ozařováni technikou IMRT s využitím simultánního integrovaného boostu, přičemž předepsaná dávka podle stádia a velikosti nádoru byla 50,4 Gy v 28 frakcích nebo 54 Gy v 30 frakcích, oblast uzlin s rizikem subklinického postižení byla ozařována 42 Gy v 28 frakcích nebo 45 Gy v 30 frakcích. Studie prokázala, že využití IMRT bylo spojeno s významným snížením akutní toxicity. Akutní změny na kůži byly prokázány pouze u 23 % na rozdíl od 49 % pacientů ze studie RTOG 9811, která používala techniku konformní radioterapie. Gastroenterologická toxicita byla snížena na 21 %. Navzdory velkému objemu kostní dřeně v pánvi byla i míra hematologické toxicity snížena (Kachnic a kol, 2014, online, s. 1-16).

9.2 Studie Netherlands Cancer Institute (Amsterdam)

Tato retrospektivní studie hodnotila také výsledky IMRT se simultánně integrovaným boostem. Všichni zařazení pacienti (n=106) byli léčeni SIB-IMRT do celkové dávky 59,4 Gy na primární nádor a na makroskopicky postižené lymfatické uzliny a 49,5 Gy na oblast lymfatických uzlin v riziku subklinického postižení. Pokud v pátém týdnu léčby byl tumor makroskopicky přítomen, došlo ještě k navýšení dávky o 5,4 Gy. Souběžná chemoterapie byla podávána v lokálně pokročilých případech T2-T4 a/nebo N1-N3 (celkem 82,1 % pacientů). Pacienti byli léčeni 5-fluorouracilem a mitomycinem-C nebo capecitabinem a mitomycinem-C. Léčbu dokončilo celkem sto pacientů, u šesti bylo nutné léčbu přerušit. Úplné klinické odpovědi dosáhlo 98 pacientů (92,5 %). K akutní toxicitě stupně 3 a více došlo u 67,9 % pacientů a pozdní toxicita stupně 3 byla pozorována u 15,1 % pacientů. I tato studie potvrdila, že použití SIB-IMRT a chemoterapie je účinné a s přijatelnou mírou toxicity (Tomasoa, Meulendijks a kol., 2016, online, s. 2-7).

Praktická část

10 Výzkumné otázky

Nepřevažují rizika akutních komplikací konkomitantní chemoradioterapie nad možným benefitem z léčby?

Je realizovatelná konkomitantní chemoterapie dohromady s moderními technikami radioterapie – IGRT a IMRT?

11 Metodika

Pro sběr dat byla použita kvalitativní metoda výzkumu. Informace byly získány za pomoci vedoucího bakalářské práce a analýzy zdravotnické dokumentace. Pacienti, jejichž případy byly použity pro můj výzkum, prodělali léčbu v období července 2016 – března 2017 ve FN Hradec Králové. Získané informace byly zpracovány a prezentovány formou kazuistik.

12 Kazuistiky

12.1 Kazuistika 1

Žena 67 let, rodinná anamnéza z onkologického hlediska nevýznamná. Osobní anamnéza - arteriální hypertenze, v 7 letech prodělána operace tříselné kýly vpravo, 2010 operace křečových žil. Nekuřačka, nepije alkohol a alergie neudává. Menses měla pravidelný od 13 do 58 let, 7 porodů. Pravidelně užívá Cancorbino 32 / 12,5.

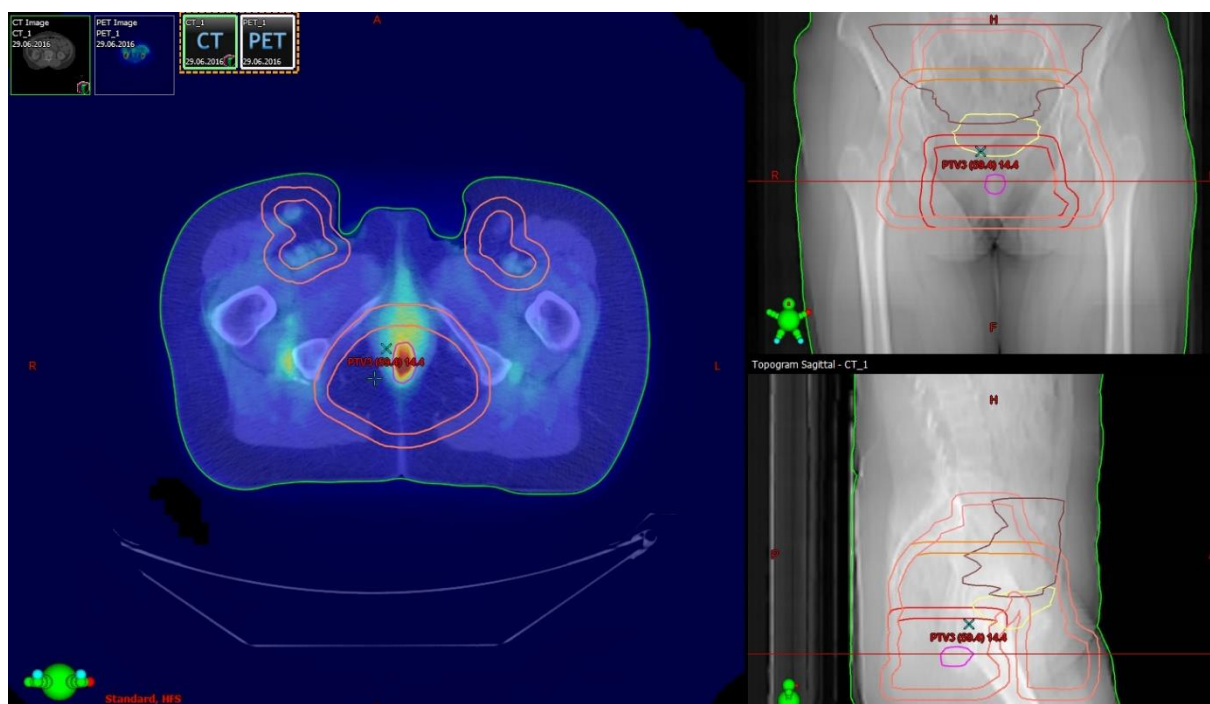
V květnu 2016 pacientka podstoupila kolonoskopii, při níž byla provedena biopsie, ve které byl diagnostikován dlaždicobuněčný tumor anu s bazaloidními rysy. Tumor byl asi 3 cm od zevního ústí anu. Pacientka pak podstoupila PET/CT vyšetření, které neodhalilo uzlinové ani vzdálené metastázy. TNM staging byl proto stanoven jako T2N0M0. Jako léčebný plán byla stanovena kurativní kombinovaná léčba zářením a chemoterapií - konkomitantní chemoradioterapie s cisplatinou a 5-FU. Pro plánování radioterapie proběhlo plánovací PET/CT v ozařovací poloze. Ozařovací plán byl vypracován podle PET/CT snímků a požadavků lékaře: ozáření pánve + třísel 30,6 Gy v 17 frakcích, dále zmenšení na oblast malé pánve + třísel 14,4 Gy v 8 frakcích a nakonec boost 14,4 Gy v 8 frakcích. Pro ozařování byla zvolena technika IMRT s postupným zmenšováním cílových objemů, současně byla využívána technika IGRT s použitím dvou ortogonálních kilovoltážních zobrazení. Konkomitantně s radioterapií byla pacientce podávána v 1. a 5. týdnu léčby chemoterapie (cisplatinou – 5-FU) za hospitalizace. Léčba proběhla v červenci až srpnu 2016.

Nemocná preferovala ambulantní docházení na radioterapii. Žádosti bylo vyhověno a po skončení prvního týdne chemoterapie byla propuštěna do domácího ošetření a byla poučena o péči o ozařované pole a režimových opatřeních. Od 6. frakce byla pacientce radioterapie prováděna ambulantně a chodila na pravidelné kontroly k lékaři jednou týdně. V pátém týdnu byla pacientka opět přijata k hospitalizaci přijata k podání druhého cyklu konkomitantní chemoterapie.

Léčbu pacientka zvládla bez výrazných komplikací, ze subjektivních obtíží dominovalo pouze nechutenství. Z akutních iradiačních obtíží byl nalezen akutní kožní reakce v oblasti perianální a oblasti třísel 2. stupně.

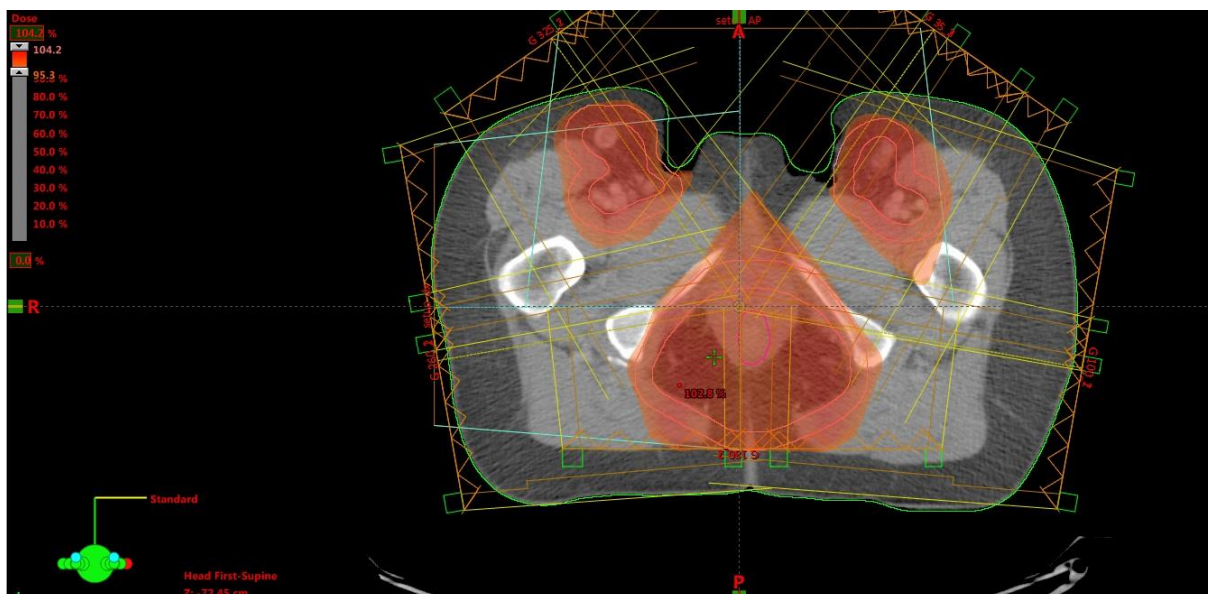
Kontrolní PET/CT bylo provedeno v lednu 2017. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební po proximální třetinu stehen s 18 F-FDG. Akumulace FDG byla pouze v distálním jícnu se zvýrazněním hiátové hernie. V oblasti recta a anu nebyla zvýšená akumulace FDG,

ani zřejmá asymetrie či průkazná měkkotkáňová porce. Na základě výsledků nejsou známky recidivy základního onemocnění. S nálezem na jícnu byla pacientka odeslána k endoskopii, které nepotvrdilo jinou suspekci z malignity. Pacientka je tedy v kompletní remisi onemocnění.



Obrázek 1 Snímek z PET/CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

Na Obrázku 1 vidíme snímek z vyšetření z PET/CT, který byl použit pro plánování radioterapie. Tmavě červené místo je karcinom vychytávající radiofarmakum. Dále zde jsou zakreslené cílové objemy a kritické orgány. Na transverzálním řezu je fialovou konturou zakreslen samotný karcinom a tedy objem GTV. Směrem od středu první růžovou konturou je zakreslen objem CTV1 a druhou růžovou konturou je zakreslen PTV1, a to jak v oblasti primárního nádoru, tak v oblasti spádových tříselných lymfatických uzlin. Na topogramech na levé straně je žlutou barvou zakreslen močový měchýř a hnědou objem tenkého střeva. Zelená kontura nám ukazuje hranice těla. Na topogramech jsou pak zakresleny všechny cílové objemy tj. CTV1 a PTV1 (růžově), CTV2 a PTV2 (oranžově) a CTV3 a PTV3 (červeně).



Obrázek 2 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

Obrázek 2 znázorňuje snímek z CT se zakreslenými objemy a směry z kterých vedou ozařovací pole. Červená barva ukazuje, v jakých místech bude dávka během ozařování předepsaná (zobrazena dávka přibližně 95-105 % dávky předepsané).

12.2 Kazuistika 2

Muž ve věku 57 let byl odeslán na Klinikou onkologie a radioterapie FNHK z regionálního pracoviště pro diagnózu karcinomu anu. Z osobní anamnézy: v roce 1986 podstoupil apendektomii. Byl kuřák od vojny, alkohol požíval 1x týdně a alergie neudával. Z rodinné anamnézy: matka zemřela na rakovinu, pacient neví čeho, žádné jiné onkologické onemocnění se v rodině nevyskytlo. Pravidelnou medikaci neužíval. Pacient měl asi 10 let potíže s krvácením z konečníku a nález condylomata accuminata (benigní virově způsobené onemocnění, které se projevuje výrůstky v postižených oblastech – obvykle oblasti anogenitální).

V prosinci 2016 byla pacientovi provedena parciální excize s odebráním vzorku tkáně k histologickému vyšetření. Na základě tohoto vyšetření byl v terénu kondylomat diagnostikován invazivní dlaždicobuněčný karcinom. Následné CT vyšetření prokázalo lokálně pokročilý tumor anu s infiltrací do gluteální rýhy. Dále byly zmnoženy uzliny v obou inguinách a podél pánevních cév, více vpravo, dále i zmnožené coeliakální uzliny, nicméně klinicky nesuspektní. V TNM klasifikaci onemocnění hodnoceno jako cT3 cN3 cM0.

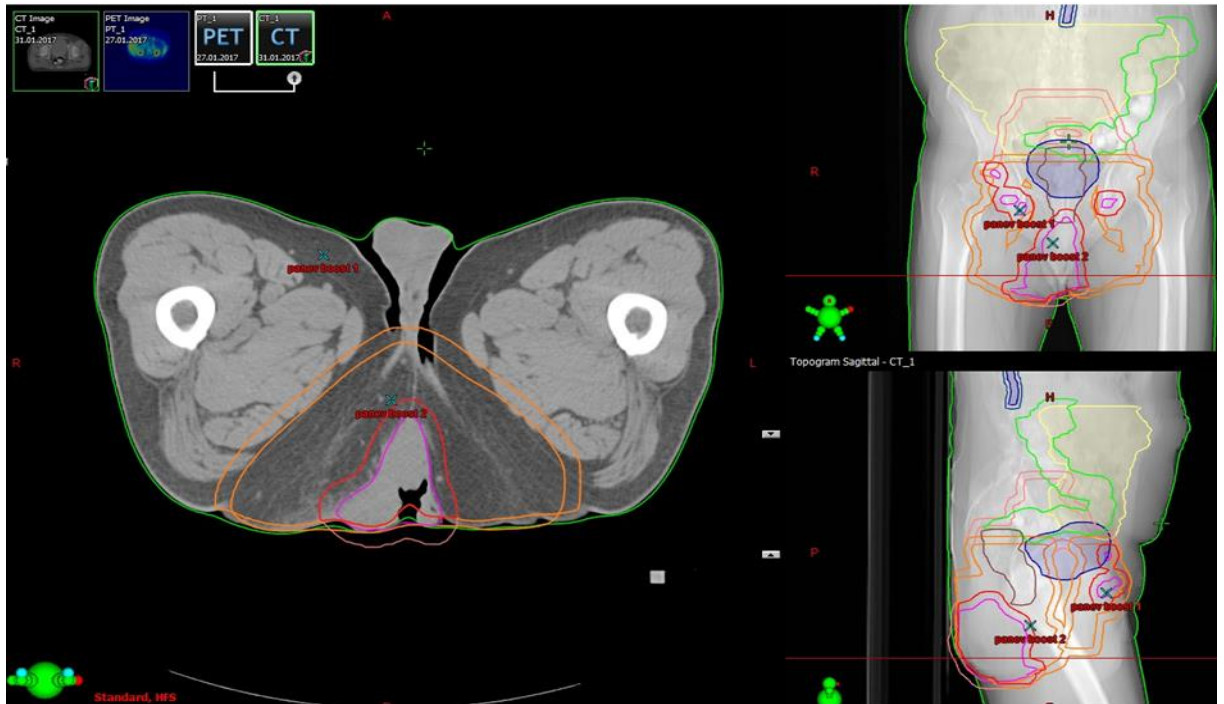
Při návštěvě ambulance se pacient cítil dobře, nádor nekrvácel, jen trochu prosakoval do okolí. Se stolicí a močením pacient potíže neměl. Na základě ambulantního vyšetření bylo objednané v lednu 2017 vyšetření PET/CT a MR.

Pro plánování radioterapie proběhlo PET/CT a CT v ozařovací poloze. Ozařovací plán byl vypracován podle PET/CT a požadavků lékaře. Plán byl vypracován pro ozáření pánve 36 Gy ve 20 frakcích na oblast pánve a třísel, následně zmenšení objemu 9 Gy v 5 frakcích, a nakonec boost na tumor 14,4 Gy v 8 frakcích. Pro ozařování byla zvolena technika IMRT s postupným zmenšováním cílových objemů, současně byla využívána technika IGRT s použitím dvou ortogonálních kilovoltážních zobrazení. Konkomitantně s radioterapií byla pacientovi podávána v 1. a 5. týdnu léčby chemoterapie mitomycin C a 5-FU za hospitalizace.

V lednu 2017 byl pacient hospitalizován pro zavedení i.v. portu. Během hospitalizace došlo ke krvácení z tumoru a pacient byl vyšetřen chirurgem. Krvácení nemuselo být chirurgicky ošetřeno. Následně v únoru 2017 byla pacientovy provedena excize květákovitého útvaru v oblasti mons pubis s nálezem kondylomat. O několik dní později byla zahájena radioterapie.

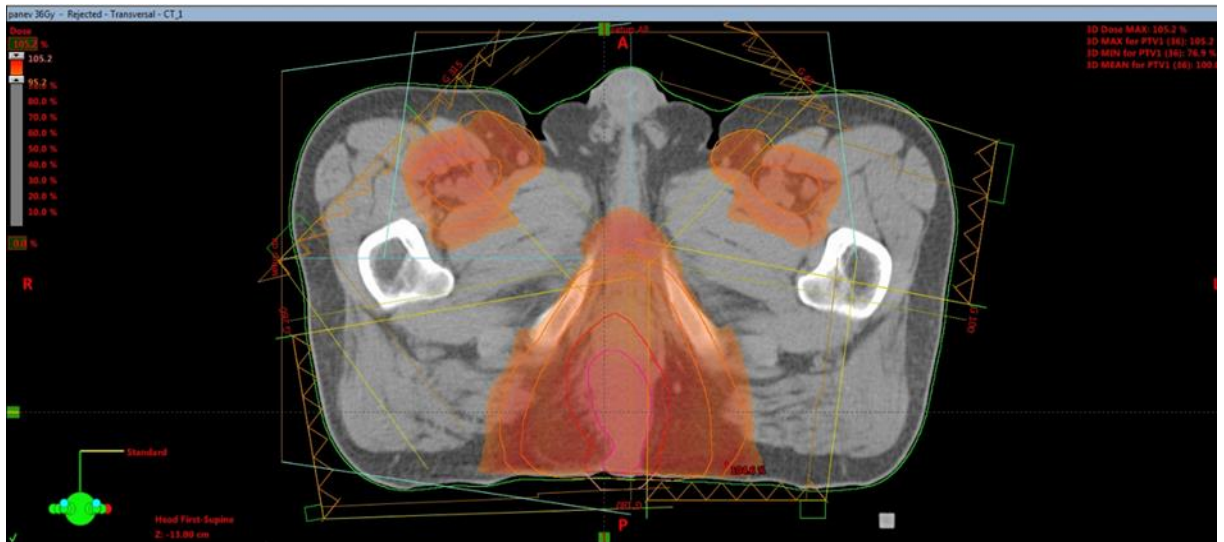
Pacient dokončil plánovanou léčbu v březnu 2017 bez závažných komplikací. Z obtíží dominovalo opět nechutenství. U pacienta byla ovšem výraznější lokální reakce v oblasti anu a třísel – 3. stupně. Léčba byla provázena i hematologickou toxicitou, zejména snížením počtu bílých krvinek v krevním obraze.

Nádor objektivně během chemoradioterapie ustoupil, nicméně nyní čeká na kompletní přeshetření se zhodnocením úspěšnosti celé léčby.



Obrázek 3 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

Obrázek 3 znázorňuje snímek z plánovacího CT se zakreslenými konturami pro plánování ozařování a boostu. Na transverzálním řezu je fialovou konturou zakreslen objem GTV. Od středu jsou objemy CTV a PTV zakresleny oranžovou barvou. A zelenou je označena hranice těla. Na topogramech jsou viditelné i postižené lymfatické uzliny (stejně jako GTV), jednotlivé cílové objemy i rizikové orgány. Modrou barvou je zakreslen močový měchýř, hnědou rektum, zelenou tlusté střevo a žlutou tenké střevo.



Obrázek 4 Snímek z plánovacího CT (Zdroj: Klinika onkologie a radioterapie FNHK)

Na obrázku 4 je na CT snímku se zakreslenými objemy a naznačenými ozařovacími poli znázorněna dávková distribuce – zobrazena je dávka odpovídající přibližně 95-105 % dávky předepsané.

13 Diskuze

Karcinom anu patří mezi diagnózy, které se nevyskytují příliš často. I přes to výskyt a diagnostika tohoto onemocnění pomalu stoupá.

Při zpracovávání praktické části mé bakalářské práce mne zaujalo několik faktů. Prvním bylo, že etiologie karcinom anu je úzce spojena s HPV. Prevence HPV je velmi dobře prezentována u karcinomu děložního čípku ovšem u karcinomu anu se o prevenci veřejnost příliš neinformuje. Druhým faktem, který mně zaujal, bylo, že mnoho pacientů také přichází k lékaři již s pokročilým tumorem. Je to možná proto, že pro mnoho pacientů je nepříjemné přijít k lékaři s problémy v okolí konečníku. Také mohou předpokládat, že to jsou pouze například hemeroidy, které se nemusejí řešit akutně. Bohužel ovšem za onemocněními, která jsou nezhoubná, se mohou skrývat onemocnění nádorová.

Pro plánování radioterapie a jistě přínosné vyšetření PET/CT, které ukáže celý rozsah tumoru. Výhoda je i v tom, že pokud jsou postiženy regionální uzliny, je na výsledných snímcích zobrazena i jejich poloha. Toto vyšetření bylo provedeno u obou pacientů před léčbou a u pacientky z kazuistiky č. 1 pět měsíců po ukončení léčby. Druhý pacient na toto vyšetření v době zpracovávání kazuistiky čekal.

Moderní techniky radioterapie mají určitě velký podíl na zmenšení výskytu akutních i chronických komplikací. Toto tvrzení je patrné ze zmíněných studií s použitím moderní techniky IMRT. I další techniky jsou velmi přínosné hlavně kvůli šetření kritických orgánů.

Nejčastější komplikace vyskytující se u pacientů léčených pro karcinom anu je radiační dermatitida v ozařované oblasti. Tento kožní projev je pro pacienty velmi obtěžující, ale dá se zmírnit lokálním ošetřením.

U pacientky z první kazuistiky se jako komplikace objevily pouze akutní kožní reakce v perianální oblasti a oblasti třísel 2. stupně a po prvním cyklu chemoterapie se objevilo pouze nechutenství, které přetrvávalo během další léčby. Léčba u pacientky byla účinná a při kontrole PET/CT se prokázala kompletní remise onemocnění.

Pacient z druhé kazuistiky také neměl mnoho komplikací. Jako u první pacientky se po chemoterapii objevilo přetrvávající nechutenství. Ovšem projevy komplikací na kůži byli výraznější a dosahovali 3. stupně. Tento pacient měl na rozdíl od první pacientky reakci hematologickou i přes to, že měli celkovou dávku prakticky stejnou. Nádor u pacienta po ukončení léčby částečně ustoupil.

Jak z výše uvedených informací vyplývá, tolerance léčby byla dobrá a vzniklé nežádoucí účinky nepřevyšovaly a neovlivnily možnost dokončit celou léčbu. Také léčba byla pro oba pacienty přínosná ve zlepšení jejich zdravotního stavu. U první pacientky byla prokázána kompletní remise onemocnění. Druhý pacient měl zaznamenán významný ústup onemocnění, na konečné zhodnocení po léčbě ovšem ještě čekal. Léčba byla celkově u obou pacientů velmi dobře tolerována a byla efektivní.

Výše uvedené kasuistiky dokládají, že rizika akutních komplikací při podávání konkomitantní chemoradioterapie nepřevažují nad možným benefitem z léčby a tato léčba je bez problémů realizovatelná dohromady s moderními technikami radioterapie IGRT a IMRT.

14 Závěr

Bakalářská práce přináší přehled moderních léčebných přístupů při léčbě zhoubných nádorů anu. Základem této léčby je konkomitantní chemoradioterapie, která se ukázala jako vysoce efektivní a kurativní léčebnou metodou. Konkomitantní chemoradioterapie nabízí při zachování velmi dobrých léčebných výsledků lepší poléčebnou kvalitu života než operační výkony, jejíž součástí by musela být amputace konečnicku a trvalá kolostomie. Na druhou stranu je konkomitantní chemoradioterapie spojena s nežádoucími účinky, včetně akutních a pozdních komplikací radioterapie.

Snahou moderních technik radioterapie je dodávat předepsanou dávku záření do zakresleného cílového objemu při současném maximálním šetření zdravých tkání a orgánů okolo. Využití moderních přístupů plánování (využití pozitronové emisní tomografie pro zakreslení cílových objemů), zlepšování dávkové distribuce (techniky radioterapie s modulovanou intenzitou) i zlepšení zaměření svazků záření (radioterapie řízená obrazem) jsou cestou ke snižování nežádoucích účinků radioterapie a tím ke zlepšování poléčebné kvality života pacientů.

Kasuistiky popsané v praktické části práce dokladují výše zmíněná fakta a dokumentují praktické využití moderních technik radioterapie.

15 Použitá literatura

BINAROVÁ, Andrea. Radioterapie. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Fakulta zdravotnických studií, 2010. ISBN 978-80-7368-701-4.

ČIHÁK, Radomír, GRIM, Miloš, ed. Anatomie 2. 3., upr. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0.

DYLEVSKÝ, Ivan. Funkční anatomie. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.

HYNKOVÁ, Ludmila a Pavel ŠLAMPA. Základy radiační onkologie. Brno: Masarykova univerzita, 2012. ISBN 978-80-210-6061-6.

KACHNIC, Lisa A., Kathryn WINTER, Robert J. MYERSON, et al. RTOG 0529: A Phase II Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Carcinoma of the Anal Canal. NIH Public Access [online]. 2014, 1-16 [cit.2017-04-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619011/pdf/nihms423041.pdf>

KUBEŠ, Jiří. Protonová terapie v léčbě nádorových onemocnění. Postgraduální medicína. 2013, č. 3.

Ministerstvo zdravotnictví ČR: „NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – RADIAČNÍ ONKOLOGIE“ Soubor doporučení a návod pro tvorbu místních radiologických standardů na pracovištích radiační onkologie v České republice, Věstník MZ ČR, Částka 2/2016

NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů. Praha: Mladá fronta, 2012. ISBN 978-80-204-2663-5.

SOBIN, L. H., M. K. GOSPODAROWICZ a Ch. WITTEKIND. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2010. ISBN 978-1-4443-3241-4.

ŠLAMPA, Pavel, a PETERA, Jiří, et al. Radiační onkologie. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.

ŠLAMPA, Pavel. Linkos. Česká onkologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyňe. [online]. 2008 [cit. 2017-04-7]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/chemoradioterapie/konkomitantni-chemoradioterapie-vybranych-diagnoz/>

ŠLAMPA, Pavel. Nové techniky radioterapie. Medical Tribune [online]. 2016, [cit. 2017-04-19]. Dostupné z: <http://www.tribune.cz/clanek/40328-nove-techniky-radioterapie>

ŠLAMPA, Pavel. Radiační onkologie v praxi. 3. aktualiz. vyd. Brno: MOÚ, 2011. ISBN 978-80-86793-19-1.

TOMASOA, Nathalie B., Didier MEULENDIJKS, Jasper NIJKAMP, Annemieke CATS a Luc DEWIT. Clinical outcome in patients treated with simultaneous integrated boost – intensity modulated radiation therapy (SIB-IMRT) with and without concurrent chemotherapy for squamous cell carcinoma of the anal canal. Acta Oncologica [online]. 2016, č.55 [cit. 2017-04-07]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/0284186X.2015.1124141?needAccess=true>

VOŠMIK, Milan. Protokol pro léčbu karcinomu anu. Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové, 2014.

VOŠMIK, Milan, a kol. Lidské papilomaviry a nádory hlavy a krku. Postgraduální medicína [online]. 2017, č.2 [cit. 2017-04-14]. Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/lidske-papilomaviry-a-nadory-hlavy-a-krku-484435>