

**Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií**

**Diagnostika kolorektálního karcinomu na
Gastroenterologickém pracovišti Interní kliniky Krajské
nemocnice Pardubice v letech 2005-2006**

Bc. Karolína Kylarová

**Diplomová práce
2008**

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Katedra ošetrovatelství
Akademický rok: 2007/2008

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Bc. Karolína KYLAROVÁ**

Studijní program: **N5341 Ošetrovatelství**

Studijní obor: **Ošetrovatelství**

Název tématu: **Diagnostika kolorektálního karcinomu na
Gastroenterologickém pracovišti Interní kliniky Krajské
nemocnice Pardubice v letech 2005 -2006**

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

1. Studium literatury a soudobých poznatků k dané problematice
2. Stanovení cílů, hypotéz a metod diplomové práce
3. Konzultace problematiky s vedoucím diplomové práce
4. Sběr podkladů pro výzkumnou část diplomové práce
5. Analýza a interpretace získaných dat
6. Kritické zhodnocení a doporučení

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

50 stran

Forma zpracování diplomové práce:

tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

1. **HOLUBEC, L. a kol. Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0636-9.**
2. **KLENER, Pavel. Vnitřní lékařství. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. ISBN 80-7262-430-X.**
3. **LUKÁŠ, Karel. Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry. 1. vyd. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-1283-0.**
4. **JABLONSKÁ, M. a kol. Kolorektální karcinom: časná diagnóza a prevence. 1. vyd. Praha: Grada, 2000. 80-7169-777-X.**
5. **ABRAHÁMOVÁ, Jitka. Rakovina tlustého střeva a konečníku. 2. vyd. Praha: Triton, 2001. ISBN 80-7254-204-4.**

Vedoucí diplomové práce:


MUDr. Josef Hájek, CSc.
Katedra klinických oborů

Datum zadání diplomové práce:


30. listopadu 2007

Termín odevzdání diplomové práce:

18. dubna 2008


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Mgr. Eva Hlaváčková
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 15. ledna 2008

SOUHRN

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější maligní onemocnění ve vyspělých zemích. Teoretická část práce je věnována soudobým poznatkům v problematice tohoto onemocnění. Výzkumná část je zaměřena na diagnostiku kolorektálního karcinomu na gastroenterologickém pracovišti Krajské nemocnice Pardubice. Uvádí, kolik nových případů zde bylo v letech 2005–2006 diagnostikováno a zobrazuje analýzu této skupiny nemocných.

KLÍČOVÁ SLOVA

kolorektální karcinom; kolonoskopie; screening

TITLE

Colorectal carcinoma diagnosis at Gastroenterology department of the Pardubice hospital in 2005-2006

ABSTRACT

The colorectal carcinoma is the most frequent malignant disease in developed countries. The theoretical part of this thesis is about contemporary colorectal carcinoma problems overall. The research part is focused in colorectal carcinoma diagnosis at Gastroenterology department of the Pardubice hospital. It is shown and analysed, how many new cases of this disease were diagnosed in 2005–2006.

KEYWORDS

colorectal carcinoma; colonoscopy; screening

Poděkování:

Ráda bych poděkovala vedoucímu mé diplomové práce MUDr. Josefu Hájkovi, CSc. za vstřícnost, odborné vedení a cenné rady, které mi po celou dobu poskytoval.

Ráda bych také poděkovala rodině a přátelům za jejich podporu a trpělivost, kterou se mnou měli.

Obsah

Úvod.....	8
Cíl.....	9
I Teoretická část.....	10
1 Anatomie a fyziologie tlustého střeva	10
2 Epidemiologie kolorektálního karcinomu	13
3 Etiologie.....	14
3.1 Faktory genetické.....	14
3.2 Faktory exogenní	15
4 Patogeneze	17
5 Patologická klasifikace	19
5.1 Makroskopický vzhled.....	19
5.2 Mikroskopický vzhled	19
5.3 Šíření nádoru.....	20
5.4 Histopatologický grading.....	20
5.5 Staging	20
5.6 Anatomické dělení	21
6 Symptomatologie	22
6.1 Karcinom pravé poloviny tračníku	22
6.2 Karcinom levé poloviny tračníku	22
6.3 Karcinom rekta	23
7 Diagnostika	24
7.1 Fyzikální vyšetření.....	24
7.2 Vyšetření okultního krvácení.....	24
7.3 Laboratorní diagnostika	24
7.3.1 Standardní biochemické parametry	24
7.3.2 Nádorové markery	25
7.3.3 Genetická diagnostika.....	25
7.3.4 Průtoková cytometrie.....	26
7.4 Endoskopické vyšetření	26
7.5 Irrigografie	27
7.6 Pasáž gastrointestinálním traktem	27
7.7 Ultrasonografické vyšetření.....	27
7.8 Počítačová tomografie	27
7.9 Magnetická rezonance	28
7.10 Doplnující vyšetření.....	28
7.11 Pozitronová emisní tomografie.....	28
7.12 Radioimunoscintigrafie.....	28
7.13 Diferenciální diagnostika.....	29
8 Prognóza	30
9 Terapie kolorektálního karcinomu.....	31
9.1 Chirurgická léčba.....	31
9.1.1 Kurativní resekce	31
9.1.2 Paliativní výkony	32
9.2 Radioterapie	32
9.3 Chemoterapie	33
9.3.1 Adjuvantní	33
9.3.1 Neoadjuvantní.....	33
9.3.2 Paliativní	33
9.4 Terapie recidiv	34

9.5	Rekanalizační výkony karcinomu rekta.....	34
9.6	Léčba metastáz.....	34
9.6.1	Jaterní metastázy.....	34
9.6.2	Plicní metastázy.....	35
9.7	Symptomatická léčba.....	35
10	Pooperační sledování.....	36
11	Prevence.....	37
11.1	Primární prevence.....	37
11.2	Sekundární prevence.....	38
11.2.1	Screening.....	38
11.2.2	Dispenzarizace vysokorizikových skupin obyvatel.....	39
II	Výzkumná část.....	42
12	Hypotézy.....	42
13	Metodika.....	43
14	Výsledky.....	44
15	Diskuse.....	55
	Závěr.....	59
	Použitá literatura.....	60
	Seznam zkratk.....	63
	Seznam příloh.....	64

Úvod

Kolorektální karcinom představuje problém ve většině civilizovaných zemí světa. Ve výskytu tohoto onemocnění zaujímá Česká republika přední místa. U nás patří nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku mezi nejčastější malignity.

Přestože se toto onemocnění vyvíjí poměrně pomalu a v České republice je realizován screeningový program, vlastní diagnóza bývá často stanovena až v pozdních stádiích nemoci. U obou pohlaví je kolorektální karcinom druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění.

Pro potvrzení diagnózy má zásadní význam kolonoskopické vyšetření s odběrem biopsie. Ta se provádí jak při pozitivní testu na okultní krvácení ve stolici, tak při podezření na nádorové onemocnění tračníku či rekta a jednak v rámci dispenzarizace rizikových skupin.

Toto téma jsem si pro svou diplomovou práci zvolila z důvodu, že je stále aktuální a práce mi umožnila zjistit výskyt kolorektálního karcinomu v populaci mého města a mimo jiné se seznámit s novými poznatky v problematice diagnostiky a léčby.

Cíl

Teoretická část práce má za cíl poskytnout komplexní shrnutí problematiky kolorektálního karcinomu, nové poznatky a možnosti prevence, diagnostiky i léčby.

Výzkumná část práce je zaměřená na diagnostiku kolorektálního karcinomu na gastroenterologickém pracovišti Interní kliniky Krajské nemocnice Pardubice. Cílem je zjistit, kolik případů KRK zde bylo v období od začátku roku 2005 do konce roku 2006 diagnostikováno, a provést analýzu skupiny těchto nemocných. Hlavním cílem práce je statistické zpracování souboru nemocných podle pohlaví, věku, lokalizace tumoru a histologické klasifikace. Dále zjistit, kolik pacientů s touto malignitou je diagnostikováno na základě prevence a u kolika nemocných je nádor zjištěn již v pokročilém stádiu.

I Teoretická část

1 Anatomie a fyziologie tlustého střeva

Tlusté střevo (intestinum crassum) je distální částí trávicího ústrojí. Začíná aborálně od ileocékální chlopně v pravé jámě kyčelní slepým střevem (intestinum caecum), ze kterého vybíhá červovitý výběžek (appendix vermiformis), jehož anatomické uložení je v populaci velmi variabilní. Nejčastější poloha apendixu je subcékální, pelvická a retrocékální.

Další částí tlustého střeva je vzestupný tračník (colon ascendens), který přechází v podjaterní krajině do příčného tračníku (colon transversum) a dále do sestupného tračníku (colon descendens). Přejícné zóny příčného tračníku, vpravo naléhající na viscerální plochu jater a vlevo na kaudální a viscerální část sleziny, se označují jako ohbí jaterní resp. slezinné (flexura coli hepatica seu lienalis). Sestupný tračník v levé jámě kyčelní pokračuje esovitou kličkou (colon sigmoideum), která v místě peritoneální řasy ve výšce promontoria kosti křížové přechází do colon rectosigmoideum, čímž dále vstupuje do malé pánve jako konečník (rectum). Rektum je anatomicky rozděleno do dvou částí – proximálně umístěná ampula rekta, distálně anální kanál. Tlusté střevo měří 1,2–1,5 metru. Jeho největší vnitřní průměr je v céku (asi 7,5–8,5 cm), nejmenší v esovité kličce.

Ve vztahu k peritoneální dutině není tlusté střevo anatomicky jednotné. Příčný tračník a esovitá klička jsou uloženy intraperitoneálně, cékum, vzestupný a sestupný tračník sekundárně retroperitoneálně. Rektum leží až po Douglasův prostor retroperitoneálně.

Stěna tlustého střeva je tvořena čtyřmi vrstvami. Zevní tunica serosa je tenká vrstva vaziva bohatá na krevní a lymfatické cévy a tukovou tkáň. Na povrchu je kryta jednovrstevným plochým epitelem (mezotelem). Další vrstvou je tunica muscularis, která se dělí na vnější longitudinální a vnitřní cirkulární vrstvu. Longitudinální je na tračníku redukována do tří dlouhých pruhů – téníí. Rozlišují se tři typy téníí – taenia libera, taenia mesocolica a taenia omentalis. Na poslední dvě se upínají závěsy tračníku – mesokolon a velké omentum. Na konci tračníku v místě ampuly rekta se ténie mění na souvislý válec longitudinální svaloviny. Smršťováním vnitřní cirkulární vrstvy se vytváří typické výpuky (haustra), které posunují střevní obsah směrem ke konečníku.

Třetí vrstvou je tunica submucosa, která je tvořená řídkým pojivovým vazivem a která obsahuje krevní a lymfatické cévy a vegetativní nervová vlákna. Nejvnitřnější vrstvou je tunica mucosa. Na její povrch ústí Lieberkühnovy krypty (cryptae intestinales). Intestinální epitel se vyskytuje na povrchu sliznice i ve slizničních kryptách. Povrchový epitel sliznice tračníku je tvořen cylindrickými buňkami absorpčními (transport vody a iontů)

a pohárkovými (syntéza a sekrece hleny – mucinu). V proximální části tračnicku se vyskytují i buňky Panethovy obsahující lysozym, který má antibakteriální účinky a hraje roli při kontrole střevní flóry.

Součástí stěny tračnicku jsou epiploické přívěšky (appendices epiploicae) tvořené tukovým vazivem, které jsou umístěné při ténia omentalis a libera. Vycházejí ze serózy a nemají fyziologický význam. Schématické znázornění tlustého střeva je v příloze A.

Krevní zásobení tračnicku vychází ze dvou zdrojů. Proximální úseky tlustého střeva do slezinného ohbí jsou zásobeny z arteria mesenterica superior, aborálně od tohoto ohbí je zásobuje arteria mesenterica inferior. Rektum je zásobeno tepennou krví z dolní mesenterické tepny, jeho distální část pak z větví vycházejících z arteria iliaca interna.

Žilní drenáž tračnicku je významná z důvodů možného hematogenního rozsevu maligních tumorů. Je zajištěna horní a dolní mesenterickou žílou, které společně s lienální žílou tvoří kmen vena portae ústící do jater. Žíly ze střední a dolní části rekta mají chlopně a krev z nich se vlévá do pánevních žil.

Lymfatická drenáž kolon zahrnuje intramurální lymfatické cévy v submukóze a subseróze střeva a extramurální lymfatika. Lymfatické cévy doprovázejí průběh tepen a žil za vzniku hustých lymfatických pletení, do kterých jsou vřazeny lymfatické uzliny. Ty se podle polohy dělí do pěti hlavních skupin. Přímo na stěně střeva leží epikolické, v mesokolickém tuku těsně u střeva jsou parakolické uzliny. Dále od nich jsou mesokolické, které jsou drénovány do uzlin v kořenu mesenteria. Nejvzdálenějším drenážním systémem jsou uzliny paraaortální.

Inervace tračnicku je plně vegetativní. Sympatická vlákna vycházejí z hrudního a bederního truncus sympaticus, naproti tomu parasympatická vlákna jdou částečně z nervus vagus a ze sakrální oblasti v rozsahu $S_2 - S_4$. Vlákna poté společně vytváří pleteně kolem cév a vstupují do stěny střeva, kde tvoří plexus myentericus Auerbacha ve svalovině a plexus submucosus Meissneri v submukóze. (1)

Hlavní funkce tlustého střeva jsou absorpce vody a elektrolytů, pasáž a skladování zbytků s jejich konečným vyprázdněním (defekací). K absorpci vody a elektrolytů dochází zejména v proximální polovině tlustého střeva, distální polovina slouží především jako rezervoár.

Denně se v tlustém střevě vstřebá až 5 000 ml vody. Resorpce je závislá na vstřebávání solutů. Tračnick je schopen resorbovat i hypertonické roztoky proti osmotickému gradientu. V tlustém střevě dochází k mukózní sekreci. Hlen chrání stěnu střeva před bakteriemi a tvoří pojivo tráveniny. Tlusté střevo je osídleno velkým množstvím bakterií, které štěpí část

rostlinné vlákniny. Činností bakterií vznikají vitaminy, především K, thiamin (B1) a riboflavin (B2). Vznikají zde také střevní plyny.

Ve srovnání s ostatními částmi trávicího traktu je motilita tračníku mírná a pomalá. To vytváří vhodné podmínky pro vstřebání vody a růst střevních bakterií. Pohyby tlustého střeva jsou jednak míscí, jejichž smyslem je dostat chymus do kontaktu se stěnou, a jednak peristaltické, které posunují tráveninu aborálně.

Po naplnění rekta je vyvolán defekační reflex. Na defekaci se podílí centrální nervový systém, zvýšený abdominální tlak, kontrakce svalů břišní stěny a pánevního dna, relaxace sfinkterů a kontrakce stěny rekta.

I když tlusté střevo má řadu funkcí, je orgánem, který není zcela nezbytný. (2)

2 Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Karcinom tlustého střeva a konečníku se celosvětově řadí mezi nejčastější nádorová onemocnění. Jeho incidence má však velkou geografickou variabilitu (viz příloha B). Zatímco nejnižší výskyt je v subsaharské Africe (s incidencí 2 nové případy/100 000 obyvatel) a Asii, nejvíce je postižena populace ve vyspělých civilizovaných státech (incidence v západní Evropě 66/100 000 obyvatel). Dle statických údajů zaujímá Česká republika v incidenci kolorektálního karcinomu (KRK) v Evropě druhou příčku po Maďarsku. (3)

Z celé ČR je hrubá incidence nejvyšší na Plzeňsku (72 nemocných na 100 000 obyvatel), což odráží samotnou regionální rizikovost výskytu nádorů, ale může být ovlivněna i rozdíly v demografické struktuře populací v jednotlivých krajích. Nejnižší výskyt je ve Zlínském kraji (52 případů/100 000 obyvatel).

Karcinom kolorekta je u nás jednou z nejčastějších malignit, tvoří 11 % všech nádorů. V roce 2005 bylo hlášeno 7 982 nových případů (u mužů 4 746, u žen 3 236) zhoubného novotvaru kolorekta, přičemž většina nádorů byla lokalizována v tlustém střevě (4 550 případů, tj. 57 %). U obou pohlaví je KRK druhou nejčastější nádorovou lokalizací (vyjma zhoubných nádorů kůže), po karcinomu prsu u žen a zhoubném nádoru prostaty u mužů. V letech 1977–2005 došlo v ČR k nárůstu hrubé incidence KRK o 205 %. Zatímco v roce 1977 bylo diagnostikováno 37,95 nových případů na 100 000 obyvatel, o patnáct let později to bylo 60,88/100 000 obyvatel a v roce 2005 už 77,86/100 000 obyvatel. Standardizovaná incidence nádorů kolorekta má však v posledních letech u obou pohlaví klesající tendenci.

Nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku postihuje častěji muže než ženy. Standardizovaná incidence KRK mužů je více než dvojnásobná ve srovnání s incidencí u žen. Výskyt také významně narůstá s věkem. Zatímco ve věku do 50ti let je diagnostikováno 7,2 % nemocných, pacienti ve věku nad 60–69 let tvoří 28,7 % všech nově zjištěných případů. Karcinom kolorekta je u žen v průměru diagnostikován ve vyšším věku než u mužů.

Zastoupení jednotlivých stádií ukazuje, že více než 38 % nádorů je diagnostikováno v pozdních stádiích III a IV. Mortalita na KRK v České republice se pohybuje okolo 50 % a standardizovaná míra úmrtnosti v roce 2005, po delším období stagnace, výrazněji poklesla. Příčinou může být časnější diagnostika a úspěšnější léčba. Nádory kolorekta představují s 15% druhou nejčastější příčinu úmrtí na maligní nádor po karcinomu plic u mužů a karcinomu prsu u žen. (4, 5, 6)

3 Etiologie

Na vzniku a rozvoji nádorů tlustého střeva a konečníku se podílí řada faktorů. Častější výskyt KRK v některých rodinách nasvědčuje vlivům genetickým. Rozdíly v incidenci karcinomu kolorekta v různých oblastech světa svědčí pro význam zevních, především nutričních, faktorů na vznik onemocnění. Při migraci obyvatel z prostředí s nízkou prevalencí do oblasti, kde má tento nádor vysoký výskyt, je již ve druhé generaci procento postižených blízké domácí populaci. Hereditární faktory odpovídají především za familiární výskyt nádorů v oblasti céka a vzestupného tračníku, faktory exogenní za výskyt karcinomů v sestupném tračníku, sigmoideu a rektu. Nejčastější je tzv. sporadický karcinom, který představuje asi 80 % všech karcinomů a nemá ani familiární ani hereditární charakter. (7)

3.1 Faktory genetické

Syndromy mnohotné adenomatózní polypózy

- familiární adenomatózní polypóza (FAP) – autosomálně dominantní onemocnění způsobené mutací 5. chromosomu APC genu, riziko maligního zvratu je až 100 % a to již kolem 20. roku;
- Gardnerův syndrom – FAP s řadou extrakolických projevů;
- Turcotův syndrom – sdružení adenomatózní polypózy tlustého střeva s maligním tumorem mozku (glioblastomem, meduloblastomem, astrocytomem);
- Peutzův-Jeghersův syndrom – autosomálně dominantně dědičná polypóza postihující celou trávicí trubici. Podstatou polypů jsou hamartomy. Onemocnění je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku KRK, ale i malignit v jiných lokalizacích. (8)

Syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu (HNPCC) (Lynchův syndrom I, II) – Nejčastěji dochází k mutaci alely genu hMSH2 na chromozomu 2p, hMLH1 na chromozomu 3p, popřípadě hPMS1 a hPMS2. Charakteristický je autosomálně dominantní typ přenosu, časný začátek onemocnění (i u osob mladších 40 let), poměrně častý výskyt synchronních a metachronních tumorů. (8)

Familiární výskyt karcinomů tlustého střeva – U jedinců, jejichž příbuzní prvního stupně (rodiče – děti, sourozenci) měli zhoubné onemocnění kolorekta, se zvyšuje riziko vzniku dvoj- až čtyřnásobně, i když se u nich nejedná o familiární polypózu nebo Lynchův syndrom. (9)

Chronické onemocnění střeva – S vyšším výskytem KRK jsou spojeny nespecifické střevní záněty, zejména ulcerózní kolitida. Toto riziko stoupá s délkou trvání choroby a rozsahem postižení střeva. Nejvíce ohroženi jsou nemocní s postižením celého tračníku. (7)

Polypy v tlustém střevě – riziko maligního zvratu stoupá s velikostí adenomu, vilózním charakterem a stupněm dysplázie. (8)

Osoby po kurativní resekci střeva pro karcinom, po operaci karcinomu prsu, ovaria, endometria, po ureteroileostomii. (10)

3.2 Faktory exogenní

Exogenní faktory jsou hlavní příčinou vysokého výskytu kolorektálního karcinomu v naší populaci.

Strava – Pravděpodobným etiologickým činitelem je vysoký obsah tuků, především živočišných, a nízký obsah vlákniny v potravě. Předpokládá se, že vláknina urychluje pasáž zbytků trávicí trubici a tím zkracuje kontakt rizikových kancerogenů se střevní sliznicí. Fermentací vlákniny v tlustém střevě vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které mohou snížením pH inhibovat kancerogenezi. Studie, které se zabývaly vlivem ovoce a zeleniny na výskyt KRK, prokázaly snížení rizika kolorektálního adenomu jako prekursoru KRK při dietě bohaté na ovoce a zeleninu. Některé studie naopak nepotvrdily, že zvýšený příjem vlákniny je spojen se snížením rizika KRK. (11, 12, 13)

Převaha červeného masa a živočišných tuků ve stravě vede k relativnímu poklesu množství laktobacilů a bifidobakterií, ale především k růstu bakteriálních enzymů, jejichž produkty mohou fungovat jako mutageny a karcinogeny, resp. nádorové promotory. Prokarcinogenní účinek stoupá se zvýšeným obsahem omega-6 polynenasycených mastných kyselin (omega-6 PUFA), naproti tomu omega-3 polynenasycené (omega-3 PUFA) a kyselina olejová mají preventivní efekt. Hlavním zdrojem omega-3 PUFA je rybí tuk a olivový olej je zdrojem kyseliny olejové. Epidemiologické studie prokázaly nižší výskyt KRK v populacích s vysokým příjmem ryb. Z některých studií vyplývá, že hem obsažený v červeném masu způsobuje poškození sliznice tlustého střeva a hyperproliferaci epitelu a pravděpodobně tak zvyšuje riziko KRK. Nevhodná úprava masa smažením, pečením a především uzením zvyšuje množství mutagenních aminů. (9, 14)

Nadměrná konzumace alkoholu, především piva, způsobuje vyšší výskyt karcinomu rekta. Za karcinogenní se považují především plísňe v pivním sladu. Vliv kouření nebyl jednoznačně prokázán. Některé práce však připouštějí, že cigaretový kouř v sobě obsahuje sloučeniny (tzv. kancerogeny), které mohou vyvolat nebo podporovat vznik a rozvoj nádorů střeva a konečníku. Riziko narůstá s množstvím a délkou kouření. (15)

Nedostatek vápníku v potravě vede ke snížené schopnosti detoxikace žlučových kyselin ve střevě. Vitamíny A, C, E a selen působí jako antioxidanty, jejich nedostatek snižuje ochranu před toxickým efektem volných kyslíkových radikálů. (15)

Fyzická inaktivita, obezita – Mezinárodní agentura pro výzkum maligních chorob (IACR) udává, že 11 % případů karcinomu tračníku je důsledkem vysokého BMI a 13– 14 % důsledkem nedostatečné pohybové aktivity. Při obezitě se relativní riziko karcinomu tlustého střeva zvyšuje na 1,25 u žen a 1,5 u mužů při vzestupu BMI z 23 na 30. (16)

Hyperglykémie, hyperinzulinémie – U nemocných s hyperglykemií nalačno i po zátěži glukózou a u lidí s hyperinsulinémií byl zjištěn přibližně dvojnásobný výskyt KRK. Inzulin a tzv. inzulin-like růstové faktory mají významný prorůstový účinek ve sliznici tlustého střeva a v buňkách kolorektálního karcinomu a tato skutečnost je základem tzv. „inzulinové hypotézy“ patogeneze KRK. (17)

Zaměstnání - Vyšší výskyt karcinomu kolorekta je sledován u pracovníků cementáren, dělníků v provozech vyrábějících halogeny, polypropylén, organická rozpouštědla, barvy a barviva či zpracovávajících azbest. (8)

4 Patogeneze

Přibližně 90 % karcinomů tračníku a konečníku vychází z adenomů. Ty tvoří asi 2/3 všech polypů v tlustém střevě a konečníku. Podle histologie se dělí na tubulární, tubulovilózní a vilózní, podle stupně dysplazie na adenomy s nízkou, střední a těžkou dysplazií. Sekvence adenom – karcinom byla prokázána nade vší pochybnost, proto lze adenomy pokládat za významnou prekancerosu. Maligní transformace adenomového polypu je pomalý proces, který probíhá během několika let (přibližně 8–10 let). Za rizikové faktory pro vznik karcinomu se pokládá polyp větší než jeden cm, vícečetný výskyt, vilózní struktura a těžký stupeň cytologických a strukturálních nepravidelností. Zpočátku dochází k maligním změnám jen ve sliznici. Nepřesahují-li maligní buňky muscularis mucosae, nedochází k metastazování. Tento stav se nazývá high grade dysplazia. Proniknou-li maligní struktury přes lamina muscularis mucosae do submukózy, jde o invazivní karcinom.

Byl také pozorován vznik karcinomu bez předcházejícího adenomu, tedy de novo. Ačkoliv jsou tyto nádory většinou menší než 1 cm, rychle pronikají do submukózy a chovají se agresivně.

Nádory tlustého střeva a rekta lze rozdělit na sporadické a familiární (hereditární) formy.

Sporadická forma se vyznačuje kompletním vyřazením obou alel důležitého genu z funkce. K této změně je třeba ještě dalších dvou mutací v somatické buňce. Pravděpodobnost tohoto jevu je poměrně malá a takto způsobené nádory vznikají ve vyšším věku. Naproti tomu při hereditární formě KRK je mutace genů přítomna ve všech zárodečných buňkách jedince, a tím ve všech buňkách z nich odvozených. Druhá alela genu má normální funkci a rozvoj nádorového bujení se projeví až tehdy, když je vyřazena somatickou mutací i druhá kopie identického genu a dojde k poruše regulace buněčného cyklu či opravě chyb DNA. U hereditární formy nádorového onemocnění tedy stačí k vyřazení genu pouze jediná mutace somatické buňky. Oproti sporadické formě KRK je tedy u hereditárních forem riziko malignizace mnohem vyšší, pravděpodobnost takové mutace je vysoká a posouvá se do mladších věkových kategorií.

Pro vznik a vývoj karcinomu tlustého střeva jsou nutné vícečetné genetické alterace (mutace protoonkogenů a inaktivace genů suprimujících tumor). Ke genetickým změnám (mutacím) vedou mutageny, kterými mohou být rozličné faktory zevního prostředí, včetně některých složek potravy. Navíc mutací pozměněné geny jsou citlivější na vlivy zevního prostředí. Protoonkogeny jsou normální geny, které mohou být aktivovány mutací jedné alely v onkogen. Onkogeny narušují normální buněčný růst a celulární diferenciaci. Nejčastějším

onkogenem u karcinomu kolorekta (asi v 50 %) je K-ras gen. Řada údajů svědčí o velkém významu mutace K-ras genu při vzniku dysplazií a v kancerogenezi.

Tumor supresorové geny (antionkogeny), respektive jejich proteinové produkty, kontrolují normální buněčnou proliferaci a diferenciaci. Při selhání této kontroly přejde diferenciaci normálních kolonocytů do nádorové transformace. Ztráta funkce (inaktivace) při velké chromozomální aberaci obou kopií supresorových genů (otcovské i mateřské) má závažný význam v kancerogenezi KRK. Jde především o gen p53 (na krátkém raménku 17. chromozomu – p17), APC gen (na q5) a DCC gen (q18). Ztráta heterozygoty (mutace a delece) těchto genů se zásadně podílí na přeměně adenomu v karcinom a na vývoji malignity. Tyto změny jsou zjištěné v 70–80% KRK. V poslední době bylo zjištěno, že existují ještě další geny s vlastnostmi tumor supresorových genů (JV18, DPC 4 a MADR 2). Je tedy zřejmé, že genetický model kancerogeneze kolorektálního karcinomu je složitější. Vogelsteinův model vzniku kolorektálního karcinomu je zobrazen v příloze C.

Také geny hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS2 a jiné podobně fungující mají významnou roli. Kódují tzv. proteiny, které opravují chybné mísení nukleotidů (mismatch repair), které objevují během replikace DNA. Ztráta funkce těchto genů vede k instabilitě genomu a k odpadnutí nápravy chybného mísení párových bází v nukleotidových sekvencích. Záradečné mutace těchto genů jsou zodpovědné za HNPCC, ale ukázalo se, že hrají roli i u sporadických nádorů. Asi 90% HNPCC vykazuje tzv. mikrosatelitovou instabilitu (MSI). Jde o mikrosatelity repetitivní DNA neznámé funkce v průběhu celého genomu. U karcinomů jde o poruchu genů udržujících integritu DNA. Vyšetření tohoto fenotypického znaku genetického defektu je možno použít jako testu ke zjištění suspektní heredity KRK. (8, 15, 18)

5 Patologická klasifikace

Nejčastější lokalizací karcinomu kolorekta je rektosigmoideum. Nachází se zde 50–60 % nádorů. 10 % tumorů je v dosahu palpujícího prstu při vyšetření per rectum. Asi ve 3 % se vyskytuje synchronní karcinom (přítomnost dalšího nádoru v jiném úseku tlustého střeva). Pokud vznikne po úspěšném odstranění nádoru s různým časovým odstupem opět nový nádor v tlustém střevě, jedná se o metachronní karcinom. (8)

5.1 Makroskopický vzhled

Makroskopický vzhled závisí na stupni rozvoje onemocnění. Růst karcinomu může být exofytický (intraluminální), endofytický (ulcerózní s intramurálním růstem), difusně infiltruující nebo kruhovitý s cirkulárním postižením střevní stěny. Exofyticky rostoucí květákovité tumory jsou typické zejména pro pravou část tračníku a způsobují většinou chronické krevní ztráty. Endofytické cirkulární karcinomy převažují v levé polovině tračníku a projevují se převážně poruchami střevní pasáže. (18)

5.2 Mikroskopický vzhled

Mikroskopický vzhled nemá na rozdíl od makroskopického žádná topografická specifika. Histologicky se jedná až v 95 % o adenokarcinomy, tj. nádory vyrůstající ze žláзовého epitelu. Mikroskopické vyšetření nádoru slouží ke stanovení biologické povahy ložiska, gradingu nádoru a prognostických ukazatelů. Materiál k bioptickému vyšetření je získáván endoskopickou excízi nebo při chirurgické resekci střeva.

Dle mikroskopického vzhledu stanovila Světová zdravotnická organizace následující histologické typy primárních karcinomů tlustého střeva:

- adenokarcinom – Nádor tvořený tubulárními a/nebo vilózními strukturami. Podle stupně diferenciaci je lze rozdělit na dobře, středně a nízké diferencované.
- mucinózní adenokarcinom (hlenotvorný) – Více než 50 % tumoru je tvořeno mucinem, který je obvykle patrný makroskopicky.
- karcinom z prstencových buněk – Je tvořen minimálně 50 % izolovaných nádorových buněk obsahujících intracytoplasmatický mucin. Primárně je tento typ v tlustém střevě vzácný, spíše svědčí o přímém nebo metastatickém postižení jiného orgánu, obvykle ze žaludku.
- skvamózní karcinom – Vzácně se vyskytující nádor tlustého střeva tvořený výhradně squamózními buňkami.

- adenoskvamózní karcinom – Charakterizovaný přítomností žláзовých i dlaždicových nádorových komponent.
- malobuněčný karcinom – Svou histologií, chováním a histochemií je podobný malobuněčnému karcinomu plic. V době nálezu je často široce diseminován.
- nediferencovaný karcinom – Chybí žláзовé struktury, je bez jakýchkoliv známek diference. (19)

5.3 Šíření nádoru

Nádory rostou zpočátku v místě svého vzniku ve střevě nebo konečníku, postupně se mohou šířit dál některým z následujících způsobů:

- přímé šíření – Postupné prorůstání do vnějších vrstev stěny střeva až následná invaze do okolních struktur v závislosti na anatomické lokalizaci.
- lymfogenně – Nejčastější forma šíření nádoru. Lymfatickými cestami se šíří do spádových mízních uzlin. K lymfogenním metastázám dochází až po invazi nádoru do submukózy, i když lymfatické cévy jsou přítomny i ve sliznici kolorekta.
- hematogenně – U karcinomu tračnicku prostřednictvím portální žíly se vznikem metastáz v játrech, u tumoru rekta cestou hypogastrických žil a dolní duté žíly s tvorbou plicních metastáz. Další vzdálené metastázy KRK jsou lokalizovány v kostech a mozku.
- intraperitoneální šíření – Primární nádor proniká serózou a nádorové buňky se implantují na peritoneu, tzv. karcinóza peritonea.
- intraluminálně – Maligní buňky z povrchu nádoru jsou transportovány spolu se střevním obsahem do distálních částí střeva. (7)

5.4 Histopatologický grading

Jde o mikroskopické stanovení stupně diference nádorových buněk. Grading karcinomu tračnicku a konečníku je založen na hodnocení glandulární složky (architektoniky žlázek a epitelové dysplazie). Tumory s dobrou a střední diferenciací jsou označovány jako nízké maligní (low-grade), špatně diferencované nádory jsou vysoce maligní (high-grade). Určení stupně diference (grading) a stádia nádoru (staging) KRK je důležité pro možnost stanovení prognózy pacienta a nezbytnosti adjuvantní terapie. (7, 18)

5.5 Staging

Rozsah šíření nádoru je určován dle stupně penetrace tumoru střevní stěnou, rozsahem postižení regionálních uzlin a přítomností či nepřítomností vzdálených metastáz. Doposud bylo vytvořeno mnoho stagingových klasifikací, ale žádný z těchto užívaných systémů není

dostačující. Dukesova klasifikace rozděluje nemocné dle stupně postižení na stádia A–D. Z ní vychází i Astlerova-Kollerova klasifikace, která je využívána především v německy mluvících zemích.

V současnosti je nejrozšířenější TNM klasifikace, která hodnotí extenzi tumoru (T0–4), rozsah postižení regionálních lymfatických uzlin (N0–3) a přítomnost vzdálených metastáz (M0–1). Klinická TNM je založena na klinickém vyšetření nádoru zobrazovacími metodami, patologická TNM (pTNM) vychází z mikroskopického vyšetření. (7, 18)

Vzájemnou korelaci TNM a Dukesovy klasifikace se stagingem dle UICC znázorňuje tabulka 1.

tabulka 1 Klasifikace KRK

TNM klasifikace			UICC stádium	Dukes
Tis	N0	M0	0	
T1	N0	M0	I	A
T2	N0	M0		
T3	N0	M0	II	B
T4	N0	M0		
Tx	N1–3	M0	III	C
Tx	Nx	M1	IV	D

5.6 Anatomické dělení

Podle kritérií Union Internationale Contre le Cancer (UICC) jsou nádory tlustého střeva a konečníku děleny z anatomického hlediska následovně (7):

Kolon (C18)

apendix (C18.1)

cékum (C18.0)

vzestupný tračník (C18.2)

hepatická flexura (C18.3)

příčný tračník (C18.4)

lienální flexura (C18.5)

sestupný tračník (C18.6)

sigmoideum (C18.7)

Rektum

rektosigmoideum (C19)

rektum (C20)

anus (C21)

6 Symptomatologie

Kolorektální karcinom má střední doubling time (čas potřebný ke zdvojnásobení objemu) asi 130 dní. Proto nejméně 5 let roste bezpříznakově. V tomto období bývá diagnóza stanovena zpravidla náhodným vyšetřením. Klinické projevy se objevují většinou až u pokročilých tumorů a do značné míry závisí na lokalizaci, velikosti a makroskopické formě, v pokročilých stádiích též na rozsahu postižení dalších orgánů a celkové odezvě organismu. Tumory v pravém tračníku jsou dlouho klinicky němé a projeví se spíše celkovými obtížemi, nádory lokalizované v levém tračníku a rektu se klinicky manifestují časněji a mají spíše lokální (střevní) projevy. Méně často jsou prvním symptomem nádoru až obtíže při metastatickém postižení, např. hepatomegalie nebo ascites. Výjimečně se objeví kolokolická, gastrokolická či enterokolická píštěl v závislosti na lokalizaci primárního procesu.

6.1 Karcinom pravé poloviny tračníku

Vzhledem k tekutosti stolice a širokému lumen v pravé polovině tračníku zužují nádory průsvit dosti pozdě. Karcinomy rostou převážně endofyticky, často ulcerují a krvácejí. Krvácení bývá spíše okultní a vede k anemizaci. V nádoru může vzniknout infekce, což imituje periapendikální infiltrát. Nemocný udává neurčitou bolest břicha, někdy je hmatná rezistenci v jeho pravé polovině. Dříve než místní projevy nádoru se objevují celkové příznaky – únava, nechutenství, hubnutí, slabost, nevysvětlitelná mikrocytární anémie, subfebrilie. Tato celková symptomatologie se vyskytuje také u nádorů již generalizovaných.

6.2 Karcinom levé poloviny tračníku

V popředí klinického obrazu neúplné obstrukce v levé polovině tračníku dominuje změna rytmu a frekvence vyprazdňování, střídání průjmu a zácpy, nucení na stolicí. Bývají i jiné necharakteristické obtíže jako břišní dyskomfort, nadýmání, neurčité tlaky a bolest břicha. Varovný je začátek této symptomatologie ve věku nad 45–50 let u dosud bezpříznakového pacienta. Krvácení nebývá velké. Může dojít k cirkulární stenóze a nemocní přichází v ileózním stavu. Obstrukce tlustého střeva tumorem je vždy známkou značně pokročilého karcinomu.

6.3 Karcinom rektu

Nádory konečníku se projeví enterorhagií a tenesmy, tj. nutkáním na stolic, kdy dochází k odchodu malého množství stolice s příměsí krve nebo hlenu. Po stolici zůstává pocit nedostatečného vyprázdnění. Odchod krve a hlenů trvá někdy řadu měsíců. Krev nemocný často přisuzuje krvácení z hemoroidů. Dále dochází ke změně v defekačních zvyklostech, frekvence stolic je vyšší. Při postižení rektu nádorem dochází v této oblasti ke snížení tonu, a proto se může objevit tzv. příznak falešného přítele, tedy neočekávaný odchod stolice při odchodu plynu. Bolest u tumoru v rektální ampule bývá pozdním příznakem (až při prorůstání tumoru do sakrální nervové pleteně). Pozdní je i hubnutí.

V rektu a rektosigmatu může tumor penetrovat do močového měchýře s následnou pneumaturí či smíšením stolice s močí. (9, 20)

7 Diagnostika

Klíčem k úspěšné léčbě je časná diagnostika onemocnění. I přes veškerou osvětu a možnosti screeningu je u nás více než 20 % nádorů diagnostikováno až v pokročilém stádiu. Pro časnou diagnostiku, která rozhoduje o příznivé prognóze, má velký význam polypektomie všech polypů endoskopickou cestou a jejich podrobné histologické vyšetření.

Vyšetření nemocného vychází z důkladné rodinné a osobní anamnézy. Jestliže je karcinomem kolorekta postižen některý příbuzný I. stupně, vzniká podezření na možnou hereditární formu rakoviny.

7.1 Fyzikální vyšetření

Mezi základní fyzikální vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy KRK patří palpace břicha a vyšetření konečníku per rectum. Při vyšetření břicha lze zjistit přítomnost hmatné rezistence, která svědčí většinou již pro pokročilý nádor, zvětšená játra značí možnou generalizaci nádoru. Vyšetření per rectum by mělo být provedeno u každého nemocného s krvácením z konečníku a u každé osoby starší 40 let při interním vyšetření. Nádory rostoucí v dosahu prstu lze diagnostikovat již tímto způsobem. Při somatickém vyšetření však nemusí být zjištěn žádný chorobný nález.

7.2 Vyšetření okultního krvácení

Vyšetření stolice na okultní krvácení (OK) se řadí mezi screeningové metody a má tedy význam především pro včasné vyhledávání osob s vysokým rizikem nebo pro zjištění karcinomů u dosud asymptomatických osob. Metoda vychází z poznatku, že nádory střeva občas krvácejí, krev se dostává do stolice a je tam v minimálním množství přítomna, i když pacient sám žádnou krev ve své stolici nepozoruje.

7.3 Laboratorní diagnostika

7.3.1 Standardní biochemické parametry

Z klasických laboratorních vyšetření je nutné vyšetřit krevní obraz, sedimentaci, moč a základní biochemické hodnoty v séru. Patologický nález ale bývá zpravidla až v pozdních stádiích. Může být urychlená sedimentace erytrocytů, vysoké CRP, vyšší koncentrace mukoproteinů, zmnožení α -globulinů, známky sekundární anémie. Tyto ukazatele jsou však nekonstantní. Mají význam vyhledávací a nerozhodují o diagnóze.

7.3.2 Nádorové markery

Nádorové markery jsou látky produkované maligními buňkami nebo organismem jako odpověď na nádorové bujení. Může se jednat o antigeny lokalizované na povrchu buněčných membrán obsažené v cytoplazmě, solubilní antigeny přítomné v biologických tekutinách, enzymy metabolických drah nebo fragmenty cytoplazmatických struktur uvolňované do okolí při zániku buněk.

U nádorů tračníku a konečníku je hlavním stanovovaným markerem karcinoembryonální antigen (CEA). Jako marker druhé volby se doporučuje CA 19-9. Optimální se jeví kombinace obou těchto markerů. K dalším markerům, které jsou v souvislosti s KRK sledovány, patří CA 72-4, dále pak ostatní nádorové markery CA typu (CA 242, CA 195), proliferační markery (TPA, TPS) a řada jiných.

Z důvodu nízké specifity a senzitivity nelze využít nádorových markerů pro screening KRK ani u vysoce rizikových osob a nejsou vhodné ani pro účely primární a diferenciální diagnostiky nádoru tlustého střeva. Falešná pozitivita výsledků může být u některých benigních onemocnění, u kuřáků a při léčbě některými cytostatiky (fluorouracil, levamizol). Také jaterní či renální insuficience může být příčinou nespecifického zvýšení CEA. Naproti tomu až 15 % nemocných s KRK má normální hladinu CEA. Další nespecifické ovlivnění hodnot může být způsobeno celou řadou chyb v preanalytické a analytické fázi stanovení nádorových markerů, proto by měly být vzorky odesílány k analýze do stejné laboratoře, která stanovuje hodnotu jednou metodikou.

Vhodně indikované vyšetření tumor markerů může přispět především k včasnému odhalení recidivy či progresu onemocnění a tím i k rychlejšímu terapeutickému výkonu, který může prodloužit život nemocného. Organová specifita při vyšetřování nádorových markerů je nízká, a proto je nezbytně nutné jejich dynamické sledování v pravidelných intervalech.

7.3.3 Genetická diagnostika

V klinické praxi je genetická diagnostika využívána především u hereditárních forem kolorektálního karcinomu. Podezření na možnou hereditární formu KRK vychází z rodinné anamnézy a genealogické studie. Genetické vyšetření umožňuje potvrzení diagnózy a nalezení asymptomatických osob s rizikem vzniku onemocnění, u kterých je tak možná diagnostika v časném stadiu.

U nemocných s Lynchovým syndromem lze pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) detekovat změny v mikrosatelitních sekvencích DNA. U FAP je zjišťována přítomnost zárodečné mutace jedné alely APC genu. U sporadických forem karcinomu kolorekta zatím

klinicky používaný screeningový test mutací DNA neexistuje. Jako perspektivní se jeví detekce mutací K-ras onkogenu v DNA izolované z malého vzorku stolice. U velké části sporadických forem KRK lze v nádorové tkáni prokázat somatické mutace APC genu, u více než 10 % je možno detekovat nestabilitu mikrosatelitů.

7.3.4 Průtoková cytometrie

Potenciální klinické využití průtokové cytometrie v diagnostice nádoru tlustého střeva a konečníku spočívá v možnosti detekce nádorových buněk v krevním řečišti, exprimující nádorové markery. V experimentálních studiích byly sledovány například povrchové antigeny CEA a cytokeratinu 20. Tyto metody prozatím nedosáhly klinicky využitelné senzitivity, přesto se význam časně diagnostiky cirkulujících nádorových buněk průtokovou cytometrií pro časnou diagnózu progresu či recidivy tumoru jeví jako perspektivní.

7.4 Endoskopické vyšetření

Mezi endoskopické vyšetřovací metody dolních úseků trávicího traktu patří anoskopie, rektoskopie, sigmoideoskopie a kolonoskopie. Anoskopem je vyšetřován anální kanál a distální třetina rektální ampule. Rektoskopicky se vyšetřuje většinou do vzdálenosti 14 cm, vzácně až do 25 cm. Sigmoideoskopie zobrazuje levou část tračníku. Kolonoskopie je vyšetření celého tlustého střeva až po terminální ileum.

U nemocných s klinickými symptomy a podezřením na KRK je kolonoskopie považována za vyšetření první volby. Dále je kolonoskopické vyšetření indikováno při nejasném rentgenovém nálezu, který vyžaduje upřesnění, u nálezu adenomu či karcinomu při rektoskopii k vyloučení synchronního nálezu, u nemocných s anémií z chronických ztrát nejasného zdroje a v neposlední řadě v rámci dispenzarizace osob s vysokým rizikem vzniku KRK.

Kolonoskopie umožňuje vizuální posouzení nálezu (makroskopický vzhled, velikost, stupeň obstrukce střevního lumen) a odběr bioptických vzorků k histologickému vyšetření. Negativní nález nesmí být uzavřen konstatováním, že přítomnost nádoru byla vyloučena, ale pouze tvrzením, že nádor nebyl nalezen. Pokud příznaky přetrvávají, je nutné vyšetření po několika měsících opakovat, protože i malý polyp může být zdrojem okultního krvácení a nemusí být při prvním vyšetření zastižen.

Další výhodou kolonoskopie je možnost okamžitého odstranění polypů metodou endoskopické polypektomie a následné histopatologické vyšetření. Odstranění adenomových polypů a následné dlouhodobé sledování významně snižuje následnou incidenci KRK a mortalitu.

Díky technickému pokroku lze při kolonoskopii použít některé nové techniky. Používá tzv. tetováž k označení tuší patologického procesu nebo spodiny po polypektomii. Výhodnou metodou je chromodiagnostika metylénovou modří nebo indigokarmínu k rozlišení slizničních abnormalit. Zavádí se také laserová fluorescenční spektroskopie.

7.5 Irrigografie

Jedná se o rentgenové vyšetření tlustého střeva, které se provádí především tehdy, kdy není možné provést kolonoskopii, při stenotických procesech a obtížných anatomických poměrech. Svůj význam má především v předoperační diagnostice k vyloučení synchronního nádoru. K diagnostice KRK se provádí metodou dvojího kontrastu (baryum, vzduch). Na vnitřní stěně střeva se vytváří tenký film baria, který umožní zobrazení i velmi drobných lézí. Lze tak zobrazit nejen rozvinutý obraz rakoviny tlustého střeva, ale i drobné polypózní léze. Nevýhodou této metody je především nemožnost odběru bioptických vzorků a odstranění polypů. Před samotnou irrigografií musí být vždy provedena rektoskopie, protože irrigografie nemusí zobrazit i pokročilý nádor v rektu.

7.6 Pasáž gastrointestinálním traktem

Jedná se o orientační vyšetření provádějící se dnes zejména u starých nemocných, kteří neudrží kontrastní nálev ani očistné klyzma. Jde o perorální podání suspenze baryum sulfátu s následným snímkováním v pravidelných intervalech. Nejdříve zhruba za 5 hodin po vypití lze zobrazit tlusté střevo a jeho hrubé patologické změny.

7.7 Ultrasonografické vyšetření

V diagnostice KRK má UZ břicha pouze orientační charakter. Lze jím zobrazit jen velmi rozsáhlé infiltrativní změny stěny tračníku. Význam má především k předoperační detekci jaterních metastáz. Ultrasonografie je též vhodná pro zjištění retroperitoneálních uzlin.

Endosonografie rekta je nezbytné vyšetření ke stanovení stadia tumoru a naplánování operační taktiky. Stanovuje rozsah infiltrace ve stěně rekta a pararektálně a stav regionálních uzlin v rámci TNM. Vedle MR rekta je nejcitlivějším vyšetřovacím postupem v této oblasti a v oblasti malé pánve vůbec.

7.8 Počítačová tomografie

Provádí se CT břicha a malé pánve, při kterém je zobrazeno tlusté střevo až po rektosigmoideum jako tubulární útvar. Zobrazí se jeho stěna, okolní orgány a eventuálně zvětšené mízní uzliny. Význam CT břicha spočívá především v detekci metastatického procesu, a to jak per continuitatem, tak vzdálených metastatických ložisek především

v játrech a retroperitoneálních uzlinách. CT malé pánve se provádí předoperačně u karcinomu rekta především k detekci šíření nádoru per continuitatem. Má význam při plánování operačního výkonu, zvláště v souvislosti s uvažovaným ozařováním před operací. V pooperačním období je vhodná k detekci metastáz do křížové kosti.

Modifikací kolonoskopie je virtuální endoskopie tračníku, při které lze spirálním CT zobrazit přítomnost nádorových defektů uvnitř lumen střeva jako při kolonoskopii. Používá se při vyšetření nemocných odmítajících konvenční kolonoskopii nebo u rizikových osob. Nevýhodou je nemožnost provést biopsii, chybění barevných změn sliznice a možnost falešně pozitivních nálezů daných střevním obsahem při nedostatečném vyprázdnění.

7.9 Magnetická rezonance

Tato metoda má největší využití v diagnostice tumoru rekta. Užití MR v předoperační diagnostice nádoru konečníku je málo časté, většinou je dostačující endosonografie rekta. Její přínos spočívá především v diferenciální diagnostice stavů po operaci rekta, kde pomáhá rozlišit nádorovou recidivu od pooperační jizvy.

7.10 Doplnující vyšetření

Pokud je nádor kolorekta prokázán, je nutné se zaměřit na průkaz případných metastáz v typických lokalizacích. Standardně se provádí předozadní RTG snímek plic a UZ jater. V případě nejasného nálezu je indikováno CT jater s aplikací kontrastní látky intravenózně. Při podezření na metastázy v plicích je vhodná bronchoskopie a CT plic, při nálezu hematurie či urologické symptomatologie svědčící pro progresi onemocnění je nutné vyšetření urologické. U všech žen je nezbytné vyšetření gynekologické.

7.11 Pozitronová emisní tomografie

Pozitronová emisní tomografie (PET) zhodnotí metabolickou aktivitu buněk a s vysokou přesností upozorní na funkční změny orgánů. Principem je podání značené glukózy, která je rychle vychytávána nádorovými buňkami. Může tak odhalit klinicky němá a jinými metodami nezachycená ložiska tumoru. Nevýhodou je, že sice zjistí přítomnost maligní tkáně, ale informace o jejím umístění jsou nedostatečné. Proto se využívá PET spolu s CT, což umožní optimální lokalizaci nádoru.

7.12 Radioimunoscintigrafie

Radioimunoscintigrafie je indikována u nemocných s důvodným podezřením na recidivu nádoru nebo rostoucí metastázy při negativních nálezech ostatních zobrazovacích metod. Principem vyšetření je použití monoklonálních protilátek proti povrchovým antigenům KKK,

kteřé jsou označené vhodným radionuklidem (nejčastěji ^{99m}Tc), nebo monoklonální protilátky proti nádorovým antigenům – Oncoscint CR 103 značený jako ^{111}In . Značené protilátky lokalizují nádorovou recidivu, která je zobrazena gama kamerou. Toto vyšetřeni se používá v následné péči o nemocné po odstranění primárního nádoru, hlavně při podezřeni na recidivu či metastázy vyplývající ze zvyšujících se koncentrací CEA či CA 19-9, k diferenciální diagnostice nádorových, pooperačních či postradiačních změn, zvláště v oblasti pánve, při nejasném nálezu na CT a k hledání případných mimo jaterních metastáz před resekci jaterní metastázy.

7.13 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika KRK v sobě zahrnuje diferenciální diagnostiku celkových příznaků (především hubnutí a mikrocytární anémie), hmatné rezistence při fyzikálním vyšetřeni, stenóz a striktur střeva, okultního nebo zjevného krváčení z konečníku, abdominální bolesti a změny charakteru stolice. Nejčastěji se může jednat o krváčení z hemoroidů, divertikulární chorobu a syndrom dráždivého tračníku. U starších pacientů s predisponujícím kardiovaskulárním onemocněním je nutno uvažovat o střevní ischémii, u nemocných po předchozí aktinoterapii (např. pro gynekologický tumor) o poradiační kolitidě a proktitidě. Zejména u mladších osob připadá v úvahu Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida, i když první ataku nespecifického střevního zánětu lze pozorovat i ve věku nad 50 let.

(7, 20, 21, 22)

8 Prognóza

Pokud je zachycen v časném stádiu, patří kolorektální karcinom mezi dobře léčitelné nádory. Prognóza nemocných s KRK je závislá na několika faktorech:

- stádium onemocnění (staging) – Hloubka invaze a generalizace nádoru patří u nemocných s KRK mezi nejdůležitější prognostické faktory. Nemocní s nádorem omezeným na střevní stěnu, bez postižení uzlin, mají vysokou šanci na úplné uzdravení. Pravděpodobnost jejich vyléčení se pohybuje mezi 65–90 %. Při infiltraci regionálních lymfatických uzlin klesá šance na vyléčení na 45–50 %. Prognóza pacientů se vzdálenými metastázami je nepříznivá. Medián přežití bez paliativní chemoterapie se pohybuje mezi 5–6 měsíci. Nové chemoterapeutické režimy obsahující oxaliplatinu a irinotekan prodloužily medián přežití na 17–21 měsíců. Celkové pětileté přežití nemocných s KRK dosahuje přibližně 50 %.
- histologický nález – Méně diferencované formy (G3, 4) mají horší prognózu. Přítomnost koloidní složky, intravaskulární propagace nádorových buněk a lymfatická či perineurální invaze také nepříznivě ovlivňují prognózu nemoci.
- lokalizace – Nádory rekta mají obecně horší prognózu, zejména pokud jsou lokalizovány v distální třetině. U karcinomu rekta se častěji vyskytují izolované, lokoregionální recidivy, hlavně v klinickém stadiu T3/T4 a při postižení regionálních uzlin.
- přítomností komplikací - obstrukce a perforace střeva zhoršují prognózu.
- hodnota nádorových markerů – Vysoké předoperační hodnoty CEA ukazují na možné vyšší stádium a tím obecně horší prognózu.
- Nutnost perioperačního podání krevních transfúzí je spojeno s horší prognózou. Pokud je nezbytné transfúze podat, dávají se ozářené erytrocyty. (7, 18, 22)

9 Terapie kolorektálního karcinomu

Obecně lze shrnout léčbu KRK dle stádia následovně:

I. a II. stádium – jen operace

III. stádium (někdy i II.) – operace a adjuvantní terapie

IV. stádium – paliativní léčba zahrnující operační léčbu a celkovou i intraarteriální chemoterapii

Komplexní léčba nádoru rekta zahrnuje chirurgický výkon, adjuvantní chemoterapii a preoperační či postoperační radioterapii. (20)

9.1 Chirurgická léčba

9.1.1 Kurativní resekce

Karcinom tračnicku

Dle lokalizace nádoru se provádí resekce určitého úseku tlustého střeva s příslušným mesokolon a se spádovými lymfatickými uzlinami tak, aby resekční linie byla ve zdravé tkáni.

Při mnohočetných nádorech na tračnicku se provádí subtotální kolektomie. Výkon je zakončen ileorektoanastomózou. Proktokolektomie je odstranění celého tlustého střeva s rektum nebo i s análním kanálem se vznikem trvalé ileostomie. Při ponechání anu je možné jeho napojení na ileum a vytvořením pouche.

Při střevní obstrukci se provádí akutní laparotomie. Zpravidla se jedná o dvoudobou resekci, kdy je v akutním stavu založena dočasná stomie, která je ve druhé době nahrazena anastomózou.

Zároveň s resekcí střeva se provádí regionální odstranění uzlin. Rozsah lymfadenektomie je diskutován. Radikální odstranění uzlin se považuje za přínosné. Nejenže mohou být odstraněny metastatické uzliny, ale následné histologické vyšetření těchto uzlin vede ke stanovení odpovídajícího stadia a podání odpovídající léčby. Aby pacient podstoupil odpovídající léčbu, je nezbytné jeho zařazení do správné rizikové skupiny. To vyžaduje odstranění a vyšetření alespoň 10 regionálních lymfatických uzlin.

Karcinom rekta

V případě malých T1 a T2 ložisek bez pozitivních resekčních linií a bez dalších nepříznivých prognostických okolností (lymfovaskulární, perineurální invaze) a při velikosti ložiska do 3 cm se provádí lokální excize.

Při velikosti T2 a vyšší předchází chirurgickému výkonu předoperační radioterapie nebo chemoradioterapie. Při T2 a T3 nádorech konečníku závisí volba operačního výkonu

především na lokalizaci. U nádorů horní třetiny rekta je základním výkonem resekce rekta se spádovou lymfadenektomií zahrnující částečnou excizi mesorekta. Při nádorech v distálních dvou třetinách rekta se provádí resekce se zachováním nebo bez zachování sfinkteru. Mezi výkony zachovávající sfinkter patří nízká přední resekce, abdominosakrální resekce a koloanální resekce. U nádorů, kde zachování sfinkteru není možné (do 5 cm od anu), se provádí abdominoperineální amputace rekta s trvalou kolostomií. Součástí operace nádorů distálních dvou třetin rekta je totální excize mesorekta a regionální lymfadenektomie.

U T4 nádorů konečníku je situace obdobná jako u nádorů tračníku. Resekabilita závisí na rozsahu fixace a prorůstání do okolních orgánů. Multiviscerální resekce en bloc je indikována jen za předpokladu, že operací lze dosáhnout radikálního výkonu.

9.1.2 Paliativní výkony

V případech, kdy není možno KRK radikálně chirurgicky odstranit, jsou indikovány výkony paliativní. Při generalizaci tumoru se provádí krátká nebo nekompletní resekce. Při neoperabilním nádoru je snaha obnovit střevní pasáž provedením by-passové operace, eventuálně s využitím exkludované kličky tenkého střeva. V případě potřeby obnovy střevní pasáže při obstrukci střeva nádorem, kdy nelze pro generalizaci a jiné technické obtíže provést ani paliativní resekci střeva ani by-passovou operaci, je indikováno založení derivační stomie. U karcinomů rekta je také možné využít endoskopickou paliaci.

(7, 20, 21, 23, 24)

9.2 Radioterapie

U karcinomu tlustého střeva se radioterapie provádí jen výjimečně. Dle doporučení National Cancer Comprehensive Network (NCCN) z roku 2003 je indikována u stádia T4 N0 nebo u T4 N1, zejména pokud tumor perforuje nebo existuje fistula. Účinná dávka k ovlivnění nádoru tračníku je tenkým střevem špatně tolerována, proto je radioterapie používána hlavně v oblasti rekta a rektosigmoidea, kde není tenké střevo a kde lze lépe stanovit cílový objem.

Radioterapie významně snižuje výskyt lokálních recidiv karcinomu rekta. Na základě zveřejněných studií je jednoznačně preferovaná předoperační radioterapie. Ta je doporučována u nádoru velikosti T2 a vyšší. Doporučená dávka při předoperačním ozáření rekta je 45Gy/5 týdnů při klasické frakcionaci 1,8Gy/frakci. (20, 24, 25)

9.3 Chemoterapie

9.3.1 Adjuvantní

Cílem adjuvantní chemoterapie je eradikace mikroskopického rezidua po chirurgickém odstranění primárního nádoru a regionálních uzlin. Podle doporučení NCCN je adjuvantní chemoterapie indikována u klinického stadia III, protože u těchto pacientů redukuje počet pozdních recidiv. Dále je doporučována i pro nemocné ve stadiu II při vysokém riziku, které je definováno buď jako pozitivní resekcí linie, operační řez v těsné blízkosti nádorové infiltrace, perforace střeva tumorem nebo se jedná o tumor velikosti T3 s dalšími rizikovými faktory (histologický grading 3–4, lymfatické a vaskulární infiltrace nebo střevní obstrukce). Adjuvantní chemoterapie po dobu 6 měsíců se také doporučuje v případě provedené kolektomie a resekcí operabilních jaterních metastáz. V těchto případech je však výhodnější volit podání do jaterní artérie.

Základním cytostatikem je 5-fluorouracil (5-FU) v kombinaci s leukovorinem v intravenózním podání. Některá nová schémata doplňují tyto léky o oxaliplatinu či irinotekan. Intraperitoneální chemoterapie je považována za experimentální, neboť není dosud jisté, zda prodlužuje nemocným život.

9.3.1 Neoadjuvantní

Chemoterapie je významnou součástí neoadjuvantní léčby nádorů rekta s hraniční operabilitou. V této indikaci se téměř vždy kombinuje s radioterapií. Má za cíl umožnění operability primárního nádoru. Od časného nasazení systémové terapie se očekává rovněž časné ovlivnění případných mikrometastáz.

9.3.2 Paliativní

Velký význam má chemoterapie v léčbě pokročilých, metastazujících nebo recidivujících tumorů, u kterých již není předpokládán kurativní efekt. Jejím cílem je regrese nebo stabilizace nádorového procesu a s tím spojený ústup funkčních poruch a potíží vyvolaných nádorem. S nástupem nových cytostatik lze od paliativní chemoterapie očekávat i prodloužení přežití.

Pro paliativní léčbu inoperabilního karcinomu lze použít nitrožilní aplikaci cytostatik. Základem chemoterapie je 5-FU, jehož účinek je možné potencovat kombinací s leukovorinem, popřípadě podáním ve formě dlouhodobé infuze. Alternativou parenterálních cytostatik je orální podání kapecitabinu. (20, 24, 25, 26)

9.4 Terapie recidiv

Při recidivě nádoru tračníku je na prvním místě pokus o nový radikální výkon. Pokud je recidivující nádor neodstranitelný, pak je vhodný by-passový výkon, stomie jako poslední možné řešení. U nemocných, kteří jsou v celkově dobrém stavu a není u nich možný chirurgický zákrok, je indikována chemoterapie. U pacientů se sníženou fyzickou zdatností je indikována pouze symptomatická léčba. (20, 21, 24)

9.5 Rekanalizační výkony karcinomu rekta

Provádí se u nádorů lokálně neodstranitelných nebo pokud nemocný nemůže či odmítá podstoupit chirurgický zákrok. Principem je rekanalizace lumen střeva k zachování pasáže u nemocných s obturujícími nádory. Paliativní výkon je zpravidla endoskopický. Nejužívanějšími technikami jsou laserová elektrokoagulace, argon plazma koagulace a implantace expandibilního stentu. (7, 24)

9.6 Léčba metastáz

9.6.1 Jaterní metastázy

V případě metastatického postižení jater se u resekabilních metastáz doporučuje chirurgická resekce současně s primárním tumorem, popřípadě odložená resekce po 6 týdnech od první operace. Cílem resekce jater je její radikalita, kdy má být resekční okraj vzdálen od ložiska nejméně jeden cm. Počet metastáz tedy není limitujícím faktorem, pokud jejich lokalizace umožňuje technicky proveditelnou radikální operaci. Jako adjuvantní léčba se doporučuje následná chemoterapie leukovorinem a 5-FU do hepatálního portu cestou jaterní artérie, případně intravenózně.

Pokud jsou metastázy neoperabilní, využívají se lokální ablační metody. Nejužívanější metodou je radiofrekvenční ablace jaterních metastáz. Jde o zavedení speciální jehly zavedené do místa metastatického ložiska, která způsobí jeho termické zničení. Ložisko by nemělo být větší než 5 cm a nemělo by se jednat o mnohočetné postižení. Další možností paliativní léčby je embolizace metastázy alkoholem a kryoablace pod ultrazvukovou nebo CT kontrolou či laserová a mikrovlnná ablace.

9.6.2 Plicní metastázy

Při výskytu plicních metastáz je provádí jejich chirurgické odstranění. Kontraindikací resekce je rozsah postižení plic nebo nález další diseminace onemocnění, které nelze komplexní léčbou vyřešit. V takovém případě je indikována intravenózní chemoterapie. (7, 20, 24)

9.7 Symptomatická léčba

Jedná se o léčbu podpůrnou, jejímž cílem není úplné vyléčení, ale dosažení co nejlepší kvality života nemocného i jeho blízkých. Je zaměřená na mírnění obtíží vyvolaných buď samotným nádorovým onemocněním nebo následnou protinádorovou léčbou. Jde především o adekvátní tlumení bolesti, zajištění výživy přiměřené celkovému stavu nemocného, a ovlivnění případného zvracení. (27)

10 Pooperační sledování

Každý pacient s KRK by měl být i po skončení léčby trvale sledován a zván na pravidelné kontroly. Jejich cílem je sledování celkového stavu, léčba případných chronických obtíží souvisejících s předchozím nádorovým onemocněním a jeho terapií, včasný záchyt a léčba možného relapsu. Doporučení pro pooperační sledování nemocných nejsou jednotná. Dle doporučení České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) mají být pacienti sledováni 1x za tři měsíce v prvních dvou letech, dále minimálně 2x ročně po dobu pěti let od skončení léčby. V různých časových intervalech se provádí fyzikální vyšetření lékařem, základní laboratorní vyšetření, stanovení hodnoty CEA, kontrolní kolonoskopie, UZ břicha a RTG plic. U všech nemocných po nízké resekci rekta jsou nutné endoskopické kontroly anastomózy po třech měsících během prvních dvou let pooperačního sledování. (21)

Dlouhodobé sledování hladin CEA u KRK, které jej produkují, je vhodným prostředkem pro sledování účinnosti pooperační chemo- či radioterapie. Normalizace hladin po aktinoterapii svědčí o zničení všech nádorových buněk ležících v ozářeném poli. Pokud při pravidelném sledování hodnota CEA narůstá, svědčí to o recidivě nádoru nebo o progresi onemocnění. (7)

Evropská onkologická společnost (ESMO) vydala v roce 2005 následující doporučení:

- U nemocných po léčbě nádoru tlustého střeva se doporučuje kromě anamnézy a fyzikálního vyšetření provádění

rektosigmoideoskopie 1x za 6 měsíců 2 roky u pacientů s rakovinou v distálním sigmatu;

UZ jater 1x za 6 měsíců 3 roky a dále 4. a 5. rok po léčbě;

kolonoskopie 1x v 1. roce a pak každé 3 roky (nález metachronních adenomů a nádoru) (v ČR se provádí 1x ročně po dobu pěti let);

CEA v rozmezí 3–6 měsíců po 3 roky a 6–12 měsíců 4. a 5. rok;

RTG hrudníku má nízkou senzitivitu, ale může být zvažován 1x ročně po dobu 5 let. (29)

- U pacientů s nádorem rekta není dokázáno, že by pravidelné sledování nemocných po úspěšné léčbě zlepšilo jejich výsledky. Doporučena může být anamnéza a rektosigmoideoskopie 1x za 6 měsíců po 2 roky. Klinické, laboratorní a radiologické vyšetření nemají prokazatelný přínos a měly by být omezeny na nemocné se suspektními příznaky. (30)

- Protože pravidelné sledování pacientů po úspěšné paliativní léčbě nezlepšilo výsledky těchto nemocných, jsou doporučeny tzv. symptomy driven visits neboli aby pacient přicházel k lékaři pro řešení symptomů. Laboratorní nebo zobrazovací vyšetření by měla být omezena na případy podezřelé z relapsu, kdy je zapotřebí dalších informací pro vedení paliativní a symptomatické léčby. (31)

11 Prevence

11.1 Primární prevence

Protože kolorektální karcinom je především důsledkem špatného životního stylu, je realizovatelná primární prevence. Ta spočívá především ve správné výživě. Strava by měla být bohatá na zeleninu, ovoce a obilnou vlákninu. Dále je doporučován dostatek vitamínu A, C, E a selenu. Důležitý je ale příjem ve formě jejich přírodních zdrojů, neboť přínos doplňování vitamínů výrobky farmaceutických firem nebyl prokázán. Je to pravděpodobně způsobeno tím, že vitamíny v přírodních zdrojích jsou doprovázeny dalšími látkami, které mohou mít efekt výraznější než sledovaný vitamín, případně se uplatňují různé interakce a vzájemné vazby. Vápník pozitivně působí v nejčasnější fázi kancerogeneze. Účinnost kyseliny listové a jejích metabolitů závisí na genetické predispozici člověka ke vzniku KRK (největší je u predisponovaných osob). (28)

Doporučuje se omezení příjmu živočišných tuků, vhodnější než červené maso jsou ryby a drůbež. Při přípravě masa je upřednostňováno vaření a dušení, ev. pečení a grilování při nižších teplotách. Vyhnout by se mělo smažení, zejména na přepálených tucích za vysokých teplot. Dále je vhodné snížit spotřebu alkoholu, přestat kouřit. (27)

Většina studií prokázala, že zvýšená fyzická aktivita (30–60 minut denně) je spojená s přibližně 40% snížením rizika vzniku karcinomu tlustého střeva. To zřejmě souvisí s tím, že přiměřená fyzická zátěž stimuluje aktivitu imunitního systému. (16, 27)

Svůj význam má i chemoprevence, která je definována jako aplikace specifických chemických látek za účelem prevence, inhibice nebo ústupu kancerogeneze. Mezi látky s chemopreventivním účinkem na KRK patří kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antiflogistika. Experimentální studie ukázaly, že cyklooxygenáza 2 (COX-2) je součástí vývoje a progresu nádoru. Až u 90 % sporadických karcinomů kolorekta je zjištěna zvýšená exprese COX-2. Selektivní inhibitory COX-2 (např. celecoxib) blokují růst nádoru mnoha mechanismy, zvláště antiangiogenním a proapoptotickým působením. Estrogeny mohou preventivně působit snížením tvorby sekundárních žlučových kyselin a tvorby inzulinu podobného růstového faktoru I, nebo přímým působením na epitel střevní sliznice. Preventivní efekt je patrně spojen s více než desetiletým užíváním hormonální léčby. Experimentální studie zkoumají možnost ovlivnění KRK orální suplementací lidského *Lactobacillus acidophilus*. Ten vede k redukci některých bakteriálních enzymů, které působí změny prokarcinogenů v karcinogeny. (11, 32, 33, 34)

11.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence zahrnuje dvě pracovní metody:

- screening – tj. časná diagnostika choroby, pokud možno asymptomatických jedinců;
- dispenzarizaci – tj. dlouhodobé sledování vysokorizikových skupin.

Existuje pět screeningových programů KRK, které se realizují ve dvou nebo v jedné etapě.

K dvouetapovým patří:

- test na okultní krvácení (OK) ve stolici a u osob s pozitivním výsledkem kolonoskopie;
- test na OK ve stolici a flexibilní sigmoideoskopie.

Jednoetapové programy jsou: flexibilní sigmoideoskopie, kolonoskopie, CT-kolonografie. (35)

11.2.1 Screening

Cílem screeningu je časná diagnostika onemocnění, která vede až k 30% poklesu mortality na karcinom kolorekta.

V roce 2006 probíhal screening karcinomu kolorekta v různém rozsahu v 13 evropských státech. V osmi zemích byl použit dvouetapový program: test na OK ve stolici a při pozitivním výsledku kolonoskopie. V pěti zemích byla preferována screeningová kolonoskopie, popř. měl proband možnost zvolit si jeden z těchto programů. U dvouetapových programů je používán nejčastěji test na OK na bázi guajakové pryskyřice, méně často imunochemický, který má vyšší specifitu. Kromě vyšetření stolice na OK se jako úvodní test zkouší další možnosti, jako například fekální analýza (vyšetření fekálního albuminu, fekálního CEA a mutovaných genů, např. K-ras). Populační screening probíhá kromě ČR v Německu a na Slovensku. (28, 35)

Screening asymptomatických jedinců nad 50 let věku v ČR

(u osob nad 75 let je doporučován individuální přístup s ohledem na celkový zdravotní stav a schopnost absolvovat diagnostický program v případě pozitivního testu na OK)

- Depistáž – masový screening

Screeningový program pro včasný záchyt KRK je v České republice uskutečňován od roku 2000. Test na okultní krvácení (OK) ve stolici je nyní standardní součástí preventivní prohlídky praktického lékaře u osob starších 50 let, kterým je hrazen 1x za 2 roky. Test na OK se provádí vyšetřením ze tří po sobě následujících stolic. Jako standardní souprava se používá Haemocult test (HT), který má vysokou specifitu, což vyhovuje podmínkám masové depistáže. Je stabilní a standardizovaný, dává málo falešně pozitivních výsledků a dovoluje

srovnání výsledků v jednotlivých národních programech. Při jednorázovém screeningu HT se odhalí u asymptomatických jedinců přibližně 80–90 % KRK a 50–60 % adenomových polypů.

Vyšetření vychází ze skutečnosti, že převážná většina nádorů kolorekta a větších adenomů (nad 1 cm) ztrácí již v bezpříznakovém stádiu do stolice malé množství krve, které lze testem detekovat. Principem testu je pseudoperoxidázová aktivita částečně enzymově degradovaného hemoglobinu, který katalyzuje přenos kyslíku z peroxidu vodíku na redukovanou formu guajakové pryskyřice, která se mění na formu oxidovanou, modře zbarvenou. Zhruba 30% nádorů nekrvácí, nebo krvácí intermitentně, což může vést k falešně negativnímu výsledku. Ten může být způsoben i vysokými dávkami vitamínu C nebo opožděnou detekcí (doporučuje se zpracovat test do 5 dnů od odevzdání lékaři). Naopak některé potraviny mohou, díky své pseudoperoxidázové aktivitě, vést k falešně pozitivním výsledkům. Proto by vyšetření měla předcházet dieta s vyloučením těchto potravin (např. květák, ředkvičky, brokolice, špenát, tuřín, červené maso). Pozitivitu testu mohou způsobit i zánětlivé změny nebo krvácení z hemoroidů.

- Jednotný diagnostický program - U všech osob s pozitivním testem na OK je nutné provést totální kolonoskopii. Pokud je z vážných důvodů neproveditelná, nahrazuje se rektoskopií a dvoukontrastní irrigografií.
- Profylaxe – Pokud je při kolonoskopii zjištěna přítomnost adenomových polypů, provede se jejich odstranění metodou endoskopické polypektomie. Metoda endoskopické polypektomie a následného dlouhodobého sledování je významným faktorem snižujícím následnou incidenci KRK. Dosavadní studie prokazují snížení rizika o 76–90 %. (10, 25)

11.2.2 Dispenzarizace vysokorizikových skupin obyvatel

Pro skupiny obyvatel s vysokým rizikem jsou vypracována různá schémata dispenzární péče. Tyto pacienty je třeba dispenzarizovat na specializovaných gastroenterologických pracovištích, kde jsou v pravidelných časových odstupech prováděny kolonoskopické kontroly. K přesnému určení familiární zátěže se jeví jako perspektivní provádění polymerázové řetězové reakce (PCR).

Dispenzární program skupiny s vysokým rizikem je dle doporučení Masarykova onkologického ústavu následující:

- **Difúzní střevní polypózy (FAP, Gardnerův sy, Turcotův sy)**
 - genetické poradenství a testování pro mutaci v APC genu;
 - totální kolonoskopie ve věku 10–12 let s následnou flexibilní sigmoideoskopií 1x ročně;
 - při zjištění polypózy zvážit totální kolektomii (proktokolektomii);

- **Syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu – Lynch I, Lynch II**
 - Identifikace postižených jedinců na základě sestavení rodokmenu, který by měl odpovídat Amsterodamským kritériím, a genetického testování (geny MLH1, MSH2);
 - totální kolonoskopie od věku 20 let každé 1–2 roky, od 40 let 1x ročně;
- **Kolorektální karcinom u příbuzných 1. stupně (rodiče, sourozenci, děti)**
 - od 40 let věku test na OK ve stolici 1x ročně (nebo začít 10 let před výskytem nádoru u příbuzného);
 - zvláštní pozornost věnovat osobám, u jejichž příbuzných 1. stupně se vyskytl KRK před 55. rokem nebo adenomový polyp před 60. rokem;
- **Adenomový polyp**
 - endoskopická polypektomie s následným histologickým vyšetřením (určení stupně diferencovanosti, cílené vyšetření oblasti stopky, vztah k muscularis mucosae);
 - po odstranění polypu – kolonoskopie za 3 roky, je-li nález normální nebo malý tubulární adenom další kolonoskopie za 5 let;
 - po odstranění velkých přisedlých polypů – individuální přístup, první kontrola za 6 týdnů, další za 6 měsíců až 1 rok;
 - po odstranění adenomu s intramukózním karcinomem - kontrola spodiny po 6 týdnech, kolonoskopie 1x ročně po 5–6 let;
 - adenomy s invazivním karcinomem, u nichž byla polypektomie dle Morsonových kritérií akceptována jako dostatečná – kontrola spodiny po 6 týdnech, další kolonoskopie za 6 měsíců a pak 1x ročně;
- **Stav po kurativní resekci KRK**
 - pokud nedošlo k totální kolonoskopii před operací, provést ji do 3 měsíců až 1 roku k vyloučení synchronních nádorů, dále 1x ročně po dobu 5 let;
 - frekvence rektoskopií po operaci karcinomu rekta se řídí v prvních dvou letech po výkonu potřebami chirurga;
- **Nespecifické střevní záněty**
 - **ulcerózní proktokolitida** - kolonoskopii zahájit 8 let po začátku onemocnění u pacientů s pankolitidou, nebo 15 let po začátku choroby u nemocných s levostrannou kolitidou;
 - **Crohnova choroba** - pravidelná kolonoskopická dispenzarizace přináší technické problémy (stenózy, píštěle, deformace), proto není obecně přijímána;
 - pozornost soustředit na osoby se začátkem onemocnění do 30 let;

- nepřítomnost dysplazie u nespecifického střevního zánětu – kolonoskopie každé 2 roky;
- mírná dysplazie – kolonoskopie za 6 měsíců;
- makroskopické změny (klkovitě uspořádaná sliznice, přisedlý polyp, nadzdvížená ložiska nepravidelného tvaru) – zvážit kolektomii;
- při těžké dysplazii je doporučena preventivní kolektomie;

- **Stav po operaci karcinomu prsu, dělohy, ovaria, ureteroileostomii**

- test na OK každoročně bez závislosti na věku, při jeho pozitivitě provedení totální kolonoskopie. (28)

II Výzkumná část

12 Hypotézy

Pro výzkumnou část práce jsem si stanovila následující hypotézy:

H 1 Kolorektální karcinom se vyskytuje častěji u mužů než u žen.

H 2 Kolorektální karcinom je častější po 50. roce věku a tento je považován za nízkorizikový faktor.

H 3 Preventivní vyšetření má velký význam v časně diagnostice kolorektálního karcinomu.

H 4 Kolorektální karcinom je často diagnostikován pozdě již za přítomnosti metastáz či dokonce na základě metastáz do jiných orgánů.

13 Metodika

K provedení analýzy jsem zvolila metodu retrospektivní studie, do které byli zařazeni pacienti, kterým byla na základě biopsie odebrané při kolonoskopii na gastroenterologickém pracovišti Krajské nemocnice Pardubice potvrzena diagnóza kolorektálního karcinomu. Ze studie jsem vyřadila pacienty, u nichž se jednalo o recidivu karcinomu. K vyhledání těchto osob jsem použila knihu kolonoskopií, do které jsou zaznamenáváni všichni, kterým je provedena kolonoskopie. Z ní jsem vybrala ty, kteří byli vyšetřeni pro podezření na nádorové onemocnění tlustého střeva a konečníku. Na základě výsledků vyšetření jsem stanovila cílovou skupinu nemocných, kterým byl diagnostikován kolorektální karcinom.

Časové rozmezí této studie je od 1.1.2005 do 31.12.2006.

Sběr pokladů probíhal v období od 20.8. do 5.12.2007.

Ke statistickému zpracování jsem použila metody popisné statistiky. Výsledky jsem zpracovala s využitím aplikace Microsoft Excel.

V rámci retrospektivní analýzy dat nemocných s diagnózou kolorektálního karcinomu jsem hodnotila následující údaje:

Pohlaví

Věk v době potvrzení diagnózy

Bydliště

Indikace ke kolonoskopii

Lokalizace tumoru

Histologie

Přítomnost stenózy, píštěle, metastáz

Mortalita

Tyto údaje jsem zjišťovala jednak z ambulantních karet na endoskopickém pracovišti a jednak z elektronických chorobopisů dostupných z nemocničního informačního systému MEDEA.

14 Výsledky

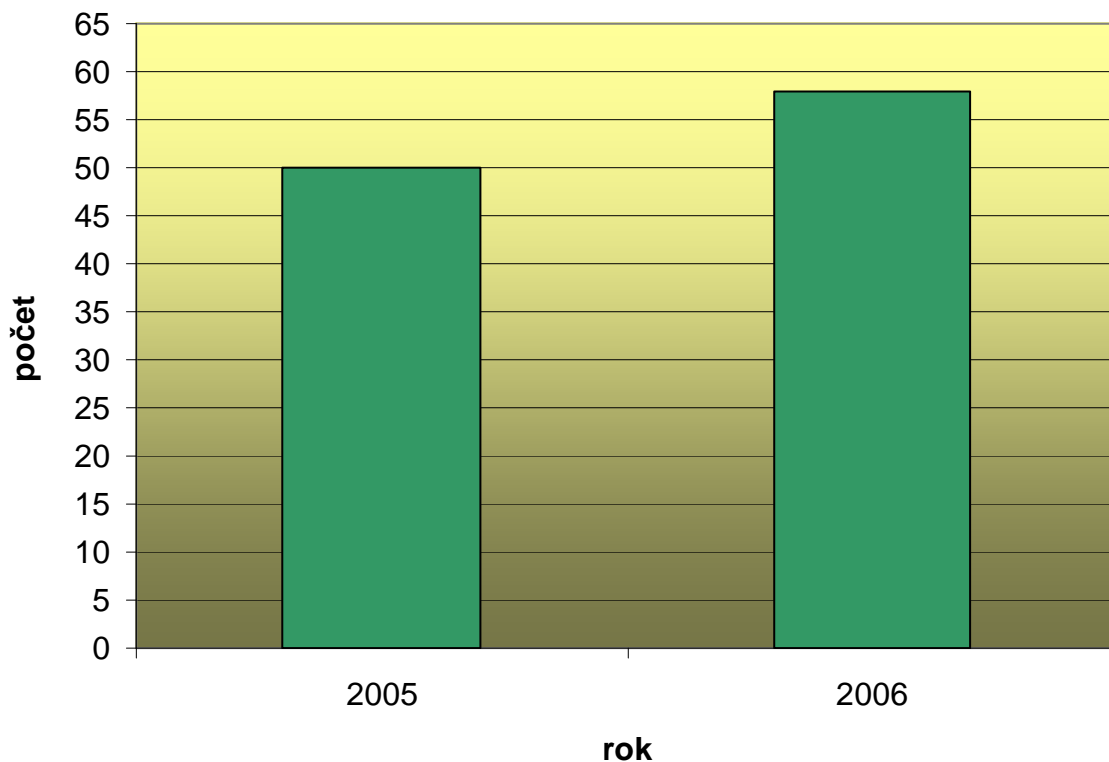
Počet

V období od 1.1.2005 do 31.12.2006 bylo na gastroenterologickém pracovišti Interní kliniky Krajské nemocnice Pardubice provedeno celkem 2564 kolonoskopií. Tabulka 2 ukazuje, u kolika osob ze všech provedených vyšetření v daném období byl diagnostikován kolorektální karcinom. Celkem se jednalo o 117 nemocných. Z toho u devíti nemocných došlo k recidivě nádoru kolorekta, ti byli z analyzované skupiny vyřazeni. Cílovou skupinu tvoří 108 pacientů, kterým byl diagnostikován primární kolorektální karcinom, z toho se v pěti případech jednalo o karcinoma in situ.

tabulka 2 Diagnostika kolorektálního karcinomu

rok	KRK		recidiva		celkem kolonoskopií
	n	%	n	%	
2005	50	4,0%	5	0,4%	1246
2006	58	4,4%	4	0,3%	1318
celkem	108	4,2%	9	0,7%	2564

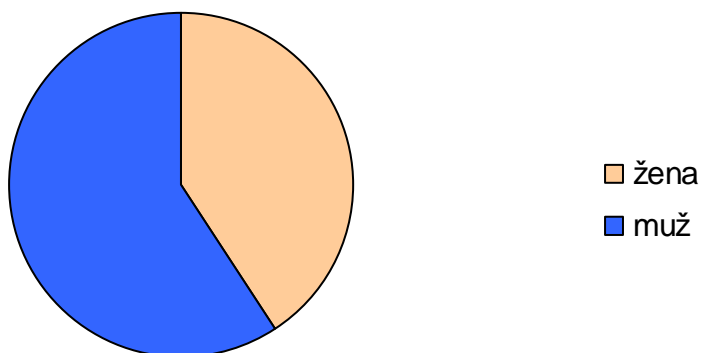
V grafu 1 je znázorněno rozložení nově zjištěných onemocnění v jednotlivých letech. Z analyzované skupiny 108 nemocných, bylo v roce 2005 bylo diagnostikováno 50 (46,3 %) nových případů, o rok později 58 (53,7 %). To je nárůst o 16 %.



Obrázek 1 Graf výskytu KRK dle roku diagnostiky

Pohlaví

Zastoupení pohlaví ve sledované skupině je patrné z grafu 2. Muži tvořili s 64 nemocnými 59,3 %, žen bylo 44, tj. 40,7 %.



Obrázek 2 Graf zastoupení pohlaví

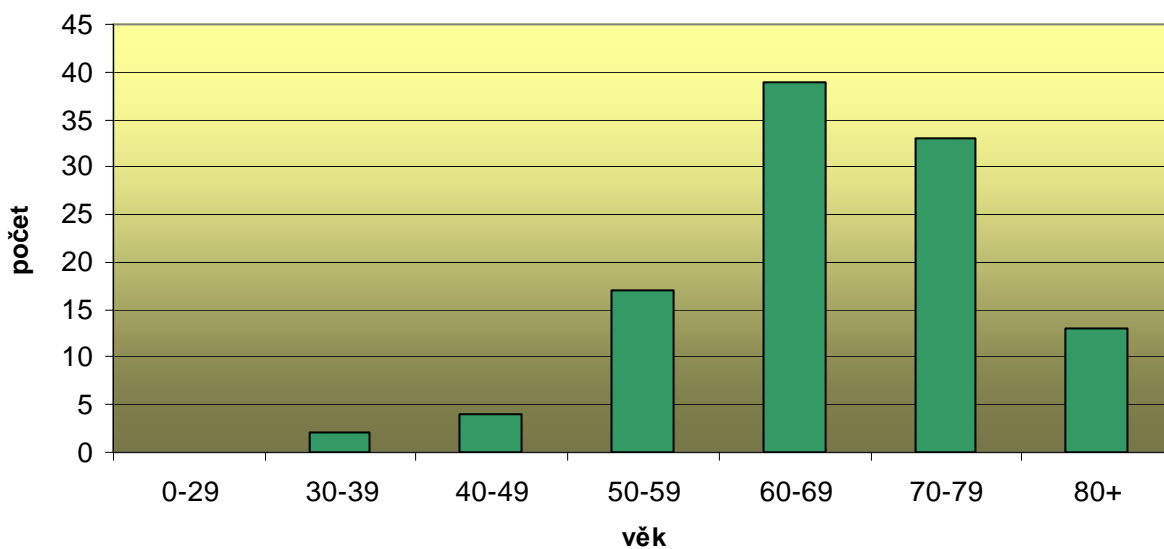
Věk

Podle věkových kategorií stanovených ÚZIS jsem rozdělila i mnou analyzovanou skupinu (tabulka 3). Průměrný věk v době diagnostiky byl 66,6 let, směrodatná odchylka $\pm 10,8$. Nejmladšímu pacientovi, kterému byl kolorektální karcinom diagnostikován, bylo 31 let. Nejstarší byla 88letá žena.

tabulka 3 Věk

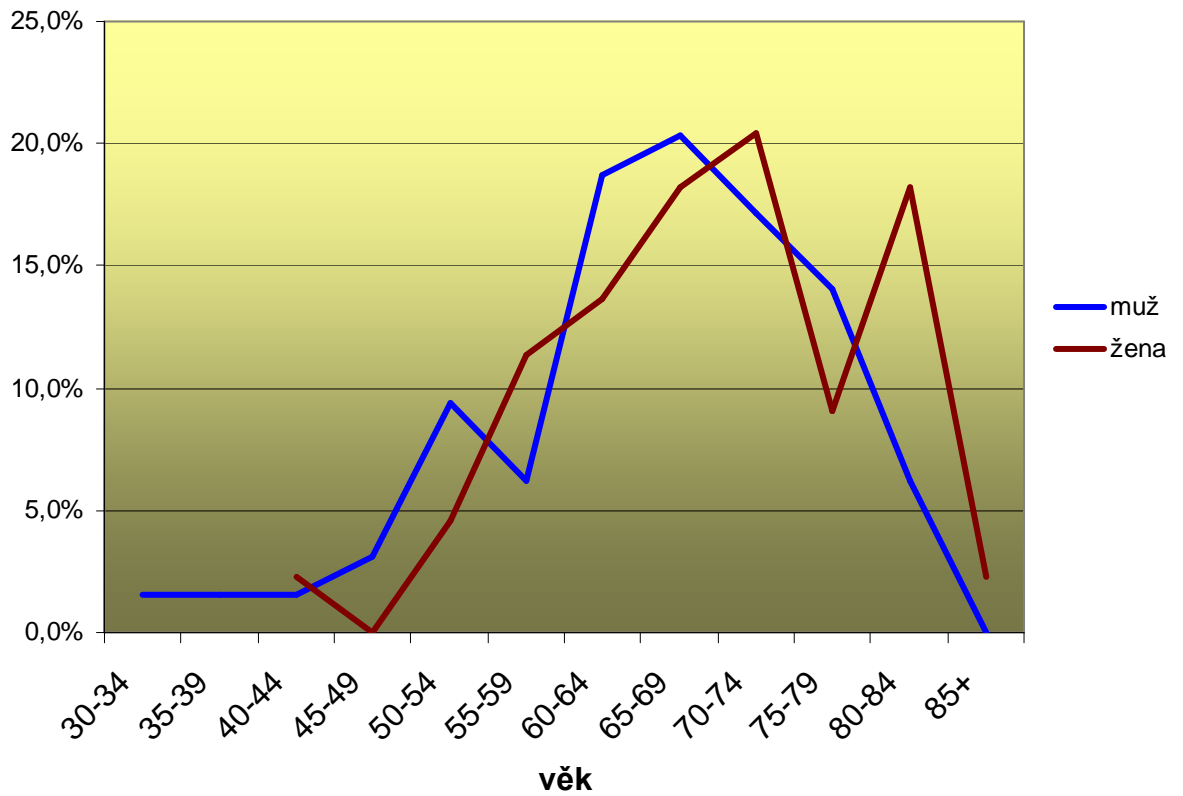
věk	n	%
0-29	0	0,0%
30-34	1	0,9%
35-39	1	0,9%
40-44	2	1,9%
45-49	2	1,9%
50-54	8	7,4%
55-59	9	8,3%
60-64	18	16,7%
65-69	21	19,4%
70-74	20	18,5%
75-79	13	12,0%
80-84	12	11,1%
85+	1	0,9%
celkem	108	100,0%

Z grafu 3 je patrné, že nejvíce nemocných, 39 (36,1 %), bylo diagnostikováno ve věkové kategorii 60–69 let. Nemocní nad 50 let tvoří 94,4 %.



Obrázek 3 Graf věkového rozdělení podle dekád

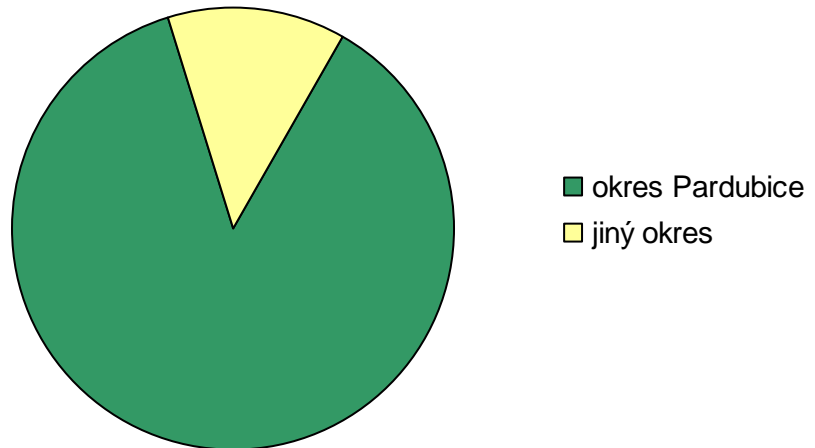
Při rozboru věku v závislosti na pohlaví, zobrazeném v grafu 4, je zřejmé, že u mužů byl kolorektální karcinom diagnostikován v nižším věku než u žen. Průměrný věk u mužů byl 65 let, medián 65,5, u žen 68,8 let, medián 70.



Obrázek 4 Graf věkového rozdělení v závislosti na pohlaví. Vztaženo k absolutnímu počtu pohlaví.

Bydliště

Trvalé bydliště pacientů je zobrazeno v grafu 5. Ze 108 sledovaných osob bydlelo 94 (87 %) v okrese Pardubice, zbylých 14 (13 %) nemocných mělo trvalou adresu jinde.



Obrázek 5 Graf trvalého bydliště

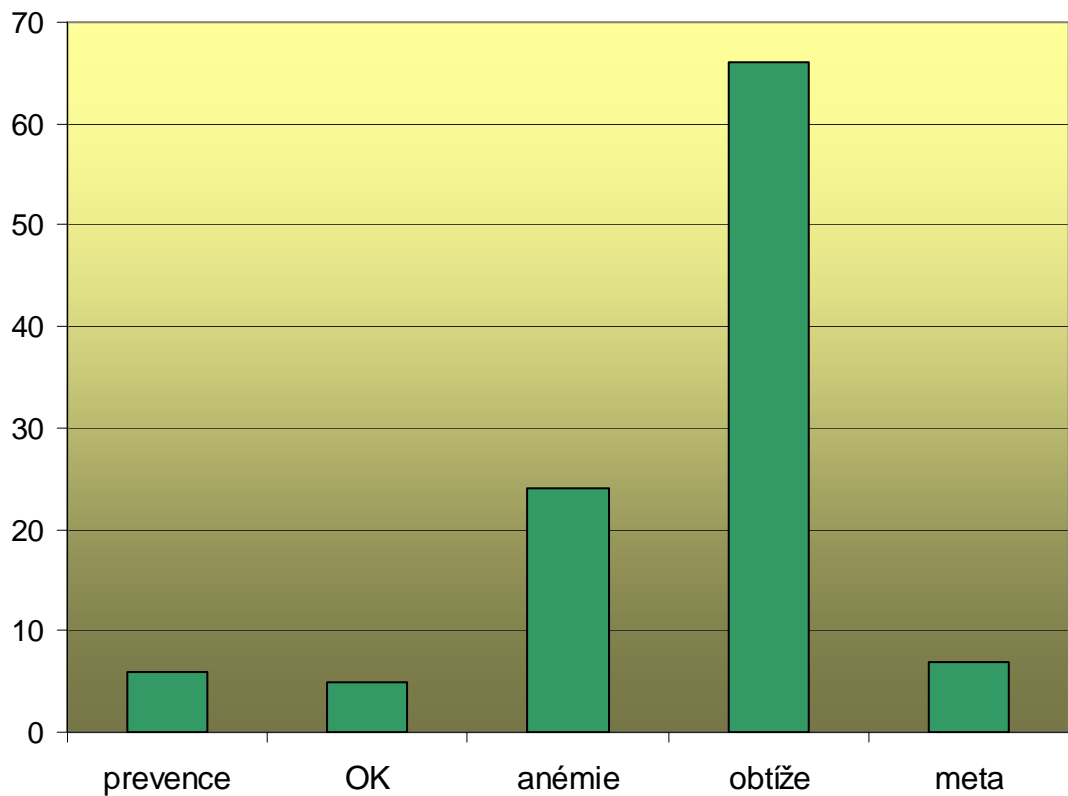
Indikace ke kolonoskopii

V tabulce 4 jsou uvedeny důvody, na podkladě kterých bylo provedeno kolonoskopické vyšetření.

tabulka 4 Indikace ke kolonoskopii

indikace	n	%
prevence	6	5,6%
OK	5	4,6%
anémie	24	22,2%
obtíže	66	61,1%
meta	7	6,5%
celkem	108	100,0%

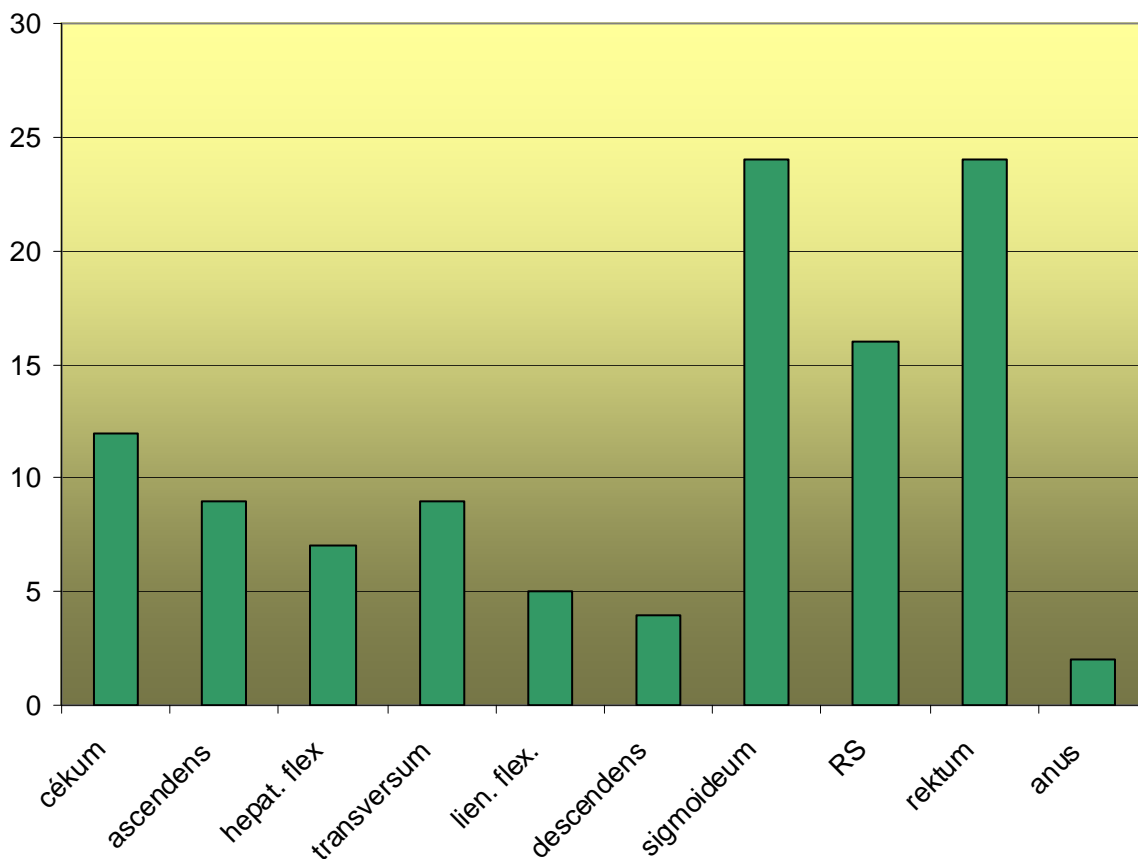
Kolonoskopie z důvodu střevních obtíží byla provedena u 66 (61,1%) nemocných, z důvodu anémie u 24 (22,2 %). Jedenáct (10,2 %) vyšetřovaných tvořily asymptomatictí jedinci, šest (5,6 %) v rámci preventivního vyšetření, pět (4,6 %) při pozitivním testu stolice na okultní krvácení. U sedmi (6,5 %) pacientů bylo důvodem k vyšetření pátrání po primárním tumoru při zjištění metastáz. (Graf 6)



Obrázek 6 Graf indikace kolonoskopie

Lokalizace

Graf 7 znázorňuje výskyt karcinomů v jednotlivých lokalizacích.

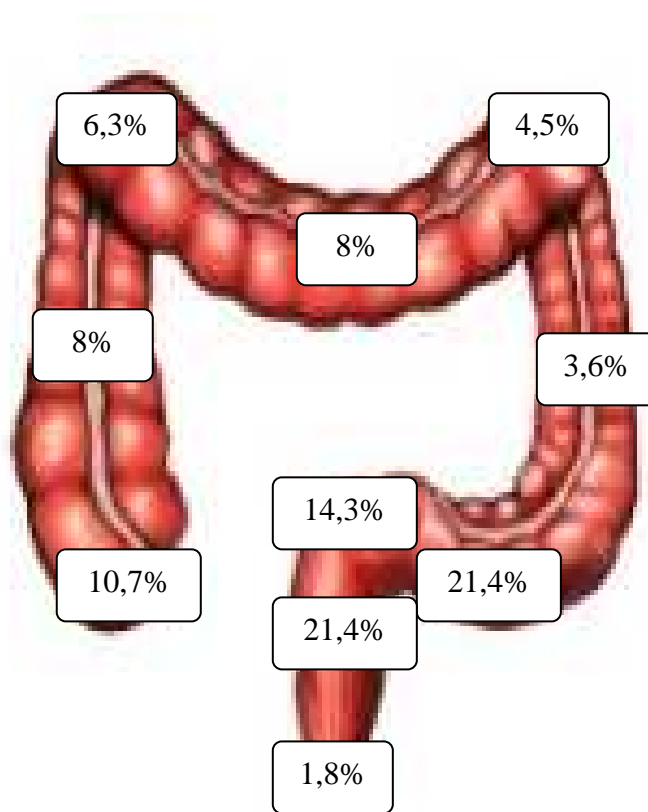


Obrázek 7 Graf lokalizace nádoru

Při rozdělení nádorů podle místa vzniku bylo nalezeno shodně 24 (21,4 %) nádorů v sigmoideu a rektu, 16 (14,3 %) v rektosigmoideu a 12 (10,7 %) karcinomů v céku. Devět (8 %) tumorů bylo diagnostikováno v colon ascendens a transversum, sedm (6,3 %) v oblasti hepatální flexury, pět (4,5 %) v místě lienální flexury. Čtyři (3,6 %) nádory byly lokalizovány v colon descendens, dva dlaždicobuněčné karcinomy (1,8 %) v anu. Z celkového počtu 108 sledovaných osob mělo 64 (57 %) nemocných nádor lokalizovaný v rektu, rektosigmoideu či sigmoideu.

U čtyřech (3,7 %) nemocných byl zjištěn synchronní karcinom.

Zastoupení jednotlivých lokalizací v procentech je vidět na obrázku 8.



Obrázek 8 Výskyt KRK dle lokalizace

Nádory konečníku (C19, C20, C21) tvořily u žen 40,9 %, u mužů to bylo o 5 % méně (tabulka 5).

tabulka 5 Lokalizace KRK podle pohlaví

ZN kolorekta	muži		ženy		celkem	
	n	%	n	%	n	%
C18 - tlusté střevo	41	64,1%	26	59,1%	67	62,0%
C19 - rektosigmoideum	6	9,4%	10	22,7%	16	14,8%
C20 - rektum	16	25,0%	7	15,9%	23	21,3%
C21 - anus	1	1,6%	1	2,3%	2	1,9%
celkem	64	100,0%	44	100,0%	108	100,0%

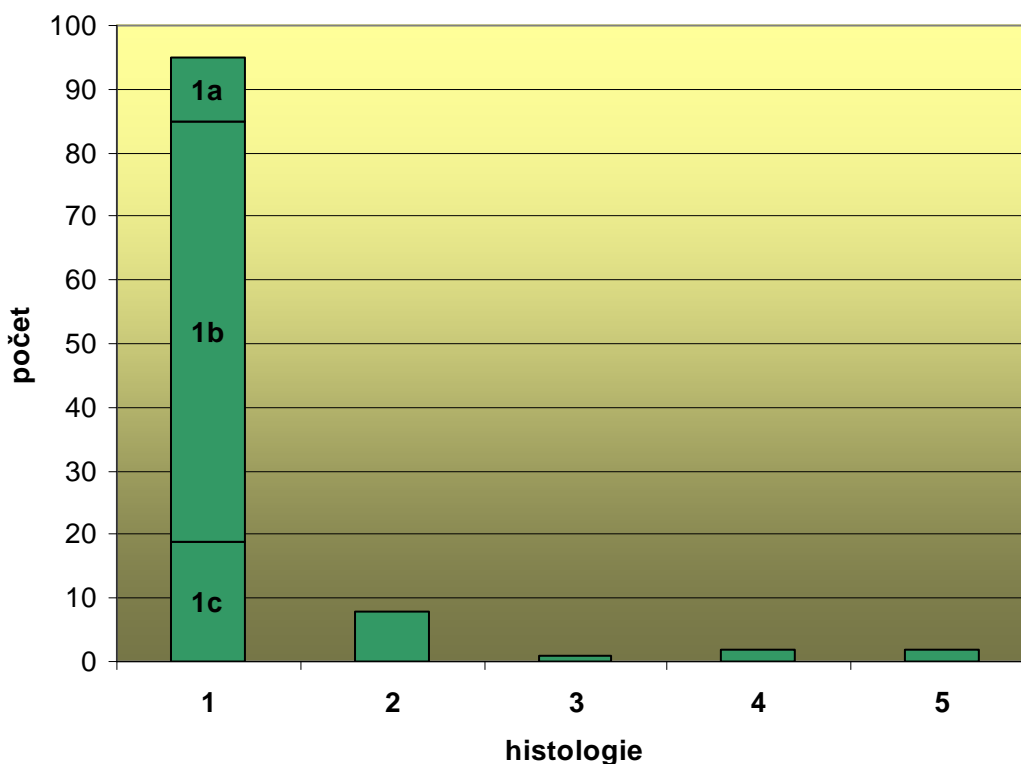
Histologie

Rozdělení karcinomů podle mikroskopického vzhledu je uvedeno v tabulce 6.

tabulka 6 Histologie

histologie	n	%
1a – dobře dif. adenoCa	10	9,3%
1b – středně dif. adenoCa	66	61,1%
1c – málo dif. adenoCa	19	17,6%
2 – mucinózní adenoCa	8	7,4%
3 – Ca z prstencových buněk	1	0,9%
4 – dlaždicobuněčný	2	1,9%
5 – nediferencovaný Ca	2	1,9%
celkem	108	100,0%

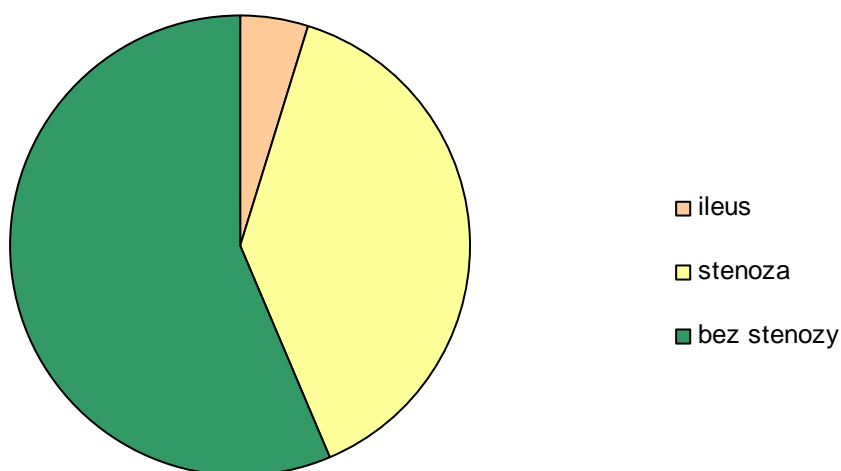
Dle výsledků histologie byl nádor u 95 (88 %) nemocných charakterizován jako tubulární adenokarcinom, z toho v deseti (9,3 %) případech byl dobře diferencovaný, v 66 (61,1 %) středně diferencovaný a v 19 (17,6 %) málo diferencovaný. Osm (7,4 %) nemocných mělo mucinózní adenokarcinom, u jednoho (0,9 %) pacienta byl karcinom z prstencových buněk. Dlaždicobuněčný karcinom byl popsán u dvou (1,9 %) osob, v obou případech se jednalo o nádor anu. Nediferencovaný karcinom měli rovněž dva (1,9 %) nemocní (Graf 9).



Obrázek 3 Graf histologie

Stenóza

Přítomnost stenózy znázorňuje graf 10. Z celkového počtu 108 karcinomů, způsobovalo stenózu již v době stanovení diagnózy 47 (43,5 %) nádorů. Z toho se v pěti případech jednalo o ileózní stav.



Obrázek 4 Graf stenóza

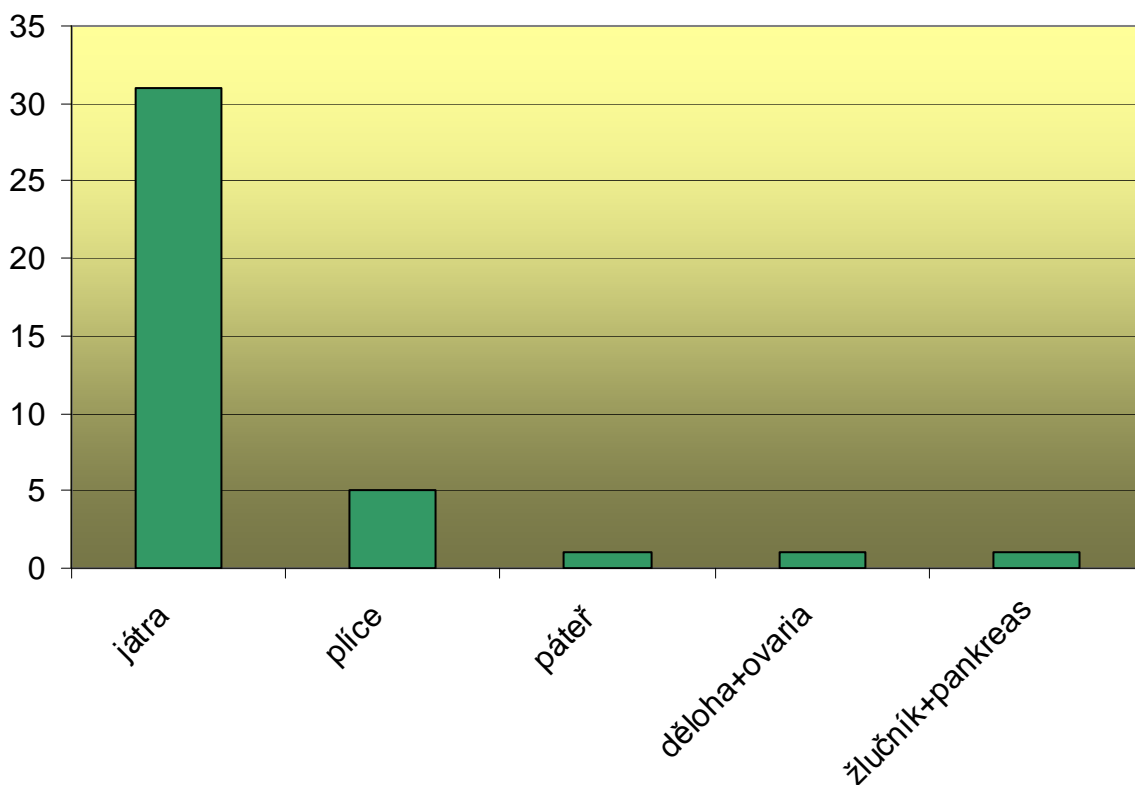
Z jedenácti asymptomatických nemocných v době diagnostiky měli tři (27,2 %) tumorózní stenózu střeva. Ze sedmi nemocných diagnostikovaných na základě zjištěných vzdálených metastáz byla přítomna stenóza ve třech případech, tj. 42,9 % .

Píštěl

Přítomnost píštěle nebyla zjištěna u žádného ze 108 nemocných.

Metastázy

Metastázy již v době diagnostiky karcinomu byly přítomny u 34 (33 %) nemocných. 31 (28,7 %) pacientů mělo jaterní metastázy, pět (4,6 %) plicní metastázy. V jednom (0,9 %) případě byly metastázy v páteři, resp. děloze a ovariu a jednou nádor prorůstal do žlučníku a pankreatu (Graf 11). Pět nemocných mělo metastázy ve dvou lokalizacích.



Obrázek 5 Graf metastázy

U 11 asymptomických jedinců, kterým byl kolorektální karcinom diagnostikován na základě preventivního nebo screeningového vyšetření, byly metastázy zjištěny ve dvou (18,1 %) případech.

Úmrtí

Do konce listopadu 2007 zemřelo 31 (28,7 %) nemocných. V průměru se jednalo o úmrtí za šest měsíců od stanovení diagnózy.

15 Diskuse

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi nejčastější nádorová onemocnění. Poslední dostupná incidence KRK v České republice je z roku 2005, kdy bylo diagnostikováno 77,86 nových případů na 100 000 obyvatel. Z toho lze odvodit, že výskyt v okrese Pardubice se 160 000 obyvateli je asi 124 případů za rok. Na území pardubického okresu jsou kromě pracoviště v krajské nemocnici další dvě soukromá zařízení, která provádějí kolonoskopii a podílejí se tak na diagnostice kolorektálního karcinomu. Pokud předpokládám, že na gastroenterologickém pracovišti Interní kliniky Pardubické krajské nemocnice a.s. je diagnostikováno asi 50 % těchto nemocných, mělo by se jednat asi o 62 nových případů za rok. V provedené studii bylo zjištěno v průměru 54 nových maligních onemocnění tlustého střeva a konečníku za rok. To ukazuje na nižší incidenci této nemoci v pardubickém okrese než je celorepublikový průměr. Shodné údaje vyplývají i ze Zdravotnické ročenky České republiky z roku 2006 (5).

Ze souboru 108 nemocných mělo 13 % osob trvalé bydliště mimo pardubický okres. Předpokládám, že podobné procento pacientů z okresu Pardubice bylo diagnostikováno v jiném okrese.

V roce 2006 jsem zjistila nárůst o osm nových případů kolorektálního karcinomu oproti roku 2005. To neodpovídá celorepublikové incidenci, která má naopak v posledních letech klesající tendenci (4). Avšak z mých výsledků nelze stanovit jednoznačný vzestup incidence, neboť nelze vyloučit, že další dvě zařízení v okrese neměli v roce 2006 menší podíl na diagnostice nádorového onemocnění tračníku a konečníku než předcházející rok.

Hypotézu 1 – *Kolorektální karcinom se vyskytuje častěji u mužů než u žen*, jsem potvrdila. V analyzovaném souboru pacientů byl výskyt 1,45 muže : 1 žena. Tento rozdíl by byl ještě zřetelnější při srovnání standardizované incidence. Častější postižení mužů je ve všech evropských zemích (3). Příčinou mohou být odlišnosti v životním stylu a stravovacích zvyklostech mužů a žen. Nejenže byly ženy postiženy méně často, ale v průměru u nich byl kolorektální karcinom diagnostikován o čtyři roky později než u mužů. To se shoduje s údaji Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) (6).

Potvrdila jsem i hypotézu 2 – *Kolorektální karcinom je častější po 50. roce věku a tento je považován za nízko rizikový faktor*. Pouze 5,6 % nemocných ze sledované skupiny bylo mladších 50 let. Zřetelný nárůst incidence lze pozorovat po 50. roce věku. Proto také věk 50 let byl stanoven jako nízko rizikový faktor pro vznik kolorektálního karcinomu. V České republice byl v roce 2000 přijat populační dvouetapový screeningový program (test na okultní

krvácení ve stolici a u osob s pozitivním výsledkem následná kolonoskopie), do kterého jsou zařazeny osoby starší 50 let. Při použití tohoto dvouetapového screeningu bylo v prospektivních randomizovaných studiích prokázáno snížení úmrtnosti na KRK o 15–33 % (26).

Nejvyšší výskyt (36,1 %) jsem zaznamenala ve věkové kategorii 60–69 let. Z toho byly u 30 % pacientů v době stanovení diagnózy zjištěny metastázy. Proto usuzuji, že průměrný věk v době stanovení diagnózy by byl nižší, pokud by byl karcinom diagnostikován v časnějších stádiích.

Pokles výskytu kolorektálního karcinomu ve věku nad 80 let odráží demografickou strukturu obyvatelstva.

Hypotéza 3 – *Preventivní vyšetření má velký význam v časně diagnostice kolorektálního karcinomu.* V časných stádiích bývá nádor tračnicku a konečnicku asymptomatický. Pro pokročilost nádoru svědčí stenóza a přítomnost vzdálených metastáz. Ve sledovaném souboru byla u asymptomatických jedinců zjištěna stenóza ve 27 % a přítomnost metastáz v 18 %. To je o 18 %, resp. 15 % méně ve srovnání se zbytkem analyzované skupiny.

V asymptomatickém období je nádor tračnicku a konečnicku zpravidla diagnostikován na základě preventivního nebo screeningového vyšetření. Z článku o screeningu sporadického kolorektálního karcinomu v ČR vyplývá, že každý šestý endoskopicky diagnostikovaný KRK byl zjištěn na podkladě pozitivního testu na okultní krvácení (OK) ve stolici (35). Tato čísla neodpovídají výsledkům mé studie. Ve sledovaném souboru tvořili asymptomatictí jedinci desetinu všech nemocných, pouze 4,6 % nádorů kolorekta bylo diagnostikováno na základě pozitivního testu na OK. Časná diagnostika je spojena s příznivou prognózou tohoto onemocnění. Proto je vhodné usilovat o to, aby asymptomatické osoby tvořily významnou část všech diagnostikovaných.

Nejčastější indikací k provedení kolonoskopie byly stěvné obtíže. Ty se objevují především při levostranné lokalizaci nádoru (9). To bylo zjištěno i v analyzované skupině. V 73 % se jednalo o karcinom sigmoidea, rektosigmoidea, rekta a anu. Při lokalizaci nádoru v pravé polovině tračnicku je dominantním příznakem anémie (9). U sledované skupiny byl kolonoskopicky diagnostikovaný KRK na podkladě anémie nejčastěji lokalizován v oblasti céka, vzestupného tračnicku a hepatální flexury. Klinické příznaky jsou známkou progresse onemocnění.

Hypotéza 4 – *Kolorektální karcinom je často diagnostikován pozdě, již za přítomnosti metastáz, či dokonce na základě metastáz do jiných orgánů.* Z analýzy souboru nemocných jsem zjistila, že 33 % nemocných mělo již v době diagnostiky maligního nádoru tračnicku a konečnicku vzdálené metastázy. U 6,5 % pacientů byla diagnóza KRK stanovena dokonce na

základě nálezu metastáz při neznámém primárním tumoru. Přitom v ČR je metastatické postižení vzdálených orgánů zjištěno u necelé čtvrtiny diagnostikovaných KRK (4). Vyšší podíl pacientů s metastázami diagnostikovaných v Krajské nemocnici Pardubice může souviset s naopak nízkým podílem diagnostiky karcinomu kolorekta u asymptomatických osob, o kterém je zmínka již výše.

Hematogenní metastázy KRK vznikají především cestou portální žíly v játrech. Později se objevují metastázy v plicích a skeletu. Lokalizace metastáz u sledované skupiny tomuto odpovídá. 91 % všech pacientů s metastázami mělo jaterní metastázy, 14,7 % plicní. Metastázy v páteři byly zjištěny u jednoho nemocného. U jedné pacientky byl zjištěn nádor metastazující do ovaríí. U pěti osob byly přítomny metastázy ve dvou lokalizacích.

Známkou pokročilého onemocnění je také obstrukce střevního lumen. Při analýze skupiny jsem zjistila stenózu u 47 nemocných ze 108. Z toho u pěti pacientů šlo již o ileózní stav. Úmrtnost osob se stenózou byla ve sledovaném období 45 %.

Bureš (22) uvádí, že až polovinu nádorů rekta lze odhalit indagací per rektum. Podle Brauna (36) je 30 % všech KRK dostupných pečlivým rektálním vyšetřením. Ve sledovaném souboru byl karcinom rekta (shodně s karcinomem sigmoidea) nejčastější lokalizací (21 %). Pokud by polovina nádorů konečníku byla hmatná per rektum, jednalo by se o 10 % všech kolorektálních karcinomů zjištěných tímto vyšetřením, které je součástí preventivní prohlídky praktického lékaře. Avšak v analyzované skupině byl pouze jediný pacient s tumorem rekta diagnostikován na podkladě prevence.

Celkem bylo více než 57 % všech nádorů lokalizováno v sigmoideu, rektosigmoideu a rektu. Vysoké procento karcinomů v této oblasti může být důvodem, proč některé země preferují ke screeningu KRK flexibilní sigmoideoskopii, ať už v kombinaci s testem na OK nebo samostatně. Snížení úmrtnosti při provádění flexibilní sigmoideoskopie v rámci screeningu bylo potvrzeno v nerandomizovaných studiích (37).

Při rozdělení karcinomů dle UICC bylo ze sledovaného souboru 62,5 % nádorů tlustého střeva a 37,5 % nádorů konečníku. Rozložení odpovídá republikovému rozložení s 57 % nádorů lokalizovaných v tlustém střevě (6). V japonské studii byl zjištěn vyšší nárůst frekvence výskytu karcinomu tračnicku oproti karcinomu rekta a byla pozorována proximalizace nádorů z levé do pravé části tlustého střeva (38). Z mé studie však toto nelze hodnotit, protože sledované období je příliš krátké.

Histologicky je až 95 % nádorů tlustého střeva a konečníku verifikováno jako adenokarcinom. Z toho je 90 % popisováno jako tubulární adenokarcinom, 10 % jako

mucinózní (hlenotvorný) adenokarcinom a v 1 % jako karcinom z prstenčitých buněk (8). Podobnému rozložení odpovídá i analyzovaný soubor.

Z celkového počtu 108 sledovaných osob zemřelo do konce sledovaného období méně než 30 % nemocných. Mortalita na kolorektální karcinom se v České republice pohybuje okolo 50 % (4). Z mé studie však nelze zjistit mortalitu na KRK, neboť nezahrnuje všechny zemřelé na zhoubné onemocnění tlustého střeva a konečníku ve sledovaném období, ale pouze analyzovaný soubor nemocných.

Zajímavé by bylo sledování diagnostiky kolorektálního karcinomu v delším časovém období, eventuelně porovnat nádory diagnostikované v současnosti s nádory diagnostikovanými před více lety.

Závěr

Kolorektální karcinom je stále velmi časté onemocnění a mortalita na tuto chorobu patří k nejvyšším ze všech onkologických diagnóz.

Základem pro stanovení diagnózy je kolonoskopie s odběrem biopsie. Ta by měla být v ideálním případě prováděna u asymptomatických osob na základě pozitivního testu na okultní krvácení ve stolici. To je předpokladem pro záchyt osob s prekancerózou a diagnostiku kolorektálního karcinomu v časných stádiích, která jsou dobře léčitelná a u kterých je naděje na úplné vyléčení vysoká.

Skutečnost je však spíše opačná. Dokud lidé nemají žádné obtíže, lékaře nenavštěvují. Vyhledají ho teprve tehdy, když příznaky po několika týdnech až měsících neustávají. To už bývá nádor zpravidla v pokročilém stádiu.

Usilujme tedy o to, aby lidé dbali více o své zdraví a preventivní návštěvy praktického lékaře se staly samozřejmostí jejich života.

Použitá literatura

1. ČIHÁK, R. *Anatomie 2*. 2. uprav. a dopl. vyd. Praha: Grada Publishing, 2002. ISBN 80-247-0143-X.
2. TROJAN, S. *Lékařská fyziologie*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 1996. 80-7169-036-8.
3. FERLAY, J.; BRAY, F.; PISANI, P.; PARKIN, D.M. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* [online]. IARC CancerBase No. 5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004 [cit. 2008-03-05]. Dostupný z WWW: <http://www-dep.iarc.fr/>.
4. DUŠEK, L. a kol. *Český národní webový portál epidemiologie nádorů* [online]. Verze 7.0. Masarykova univerzita, 2005 [cit. 2008-03-05]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz/>.
5. *Zdravotnická ročenka České republiky 2006*. ÚZIS, 2007. ISBN 978-80-7280-736-9.
6. Zhoubné nádory v roce 2005. *Aktuální informace ÚZIS ČR č. 59* [online]. ÚZIS, 2007 [cit. 2008-03-05]. Dostupný z WWW: <http://www.uzis.cz/>.
7. HOLUBEC, L. a kol. *Kolorektální karcinom: současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. ISBN 80-247-0636-9.
8. JIRÁSEK, V. Nádory tlustého střeva. In KLENER, P. a kol. *Vnitřní lékařství*. 2. vyd. Praha: Galén, 2001, s.498-504. ISBN 80-7262-101-7.
9. BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom. In LUKÁŠ, K. a kol. *Gastroenterologie a hepatologie pro zdravotní sestry*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005, s. 195-202. ISBN 80-247-1283-0.
10. ZAVORAL, M.; LANDMANOVÁ, P. *Kolorektální karcinom - screening a dispenzarizační programy* [online]. ČLS JEP, 2001 [cit. 2008-03-05]. Dostupný z WWW: <http://www.cls.cz/dp>.
11. ZBOŘIL, V. *Mikroflóra trávicího traktu*. Praha: Grada Publishing, 2005, ISBN 80-247-0584-2.
12. MILLEN, A.; SUBAR, A. F.; GRAUBARD, B. I. et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr*. December 2007, vol. 86, no. 6, p. 1754-1764.
13. PARK, Y.; HUNTER, D. J.; SPIEGELMAN, D. et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer. *JAMA*. December 2005, vol. 294, no. 22, p. 2849-2857.
14. CHAO, A.; THUN, M. J. et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. January 2005, vol. 293, no. 2, p. 172-182.

15. STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003. ISBN 92-832-0411-5.
16. *Weight Control and Physical Activity*. IACR Handbooks of Cancer Prevention. vol. 6, Lyon: IARC, 2002. ISBN 92-832-3006-X.
17. MICHALSKÝ, D.; LACINOVÁ, Z.; HALUZÍK, M. Diabetes mellitus jako jeden z rizikových faktorů kolorektálního karcinomu. *Prakt. Léč.* 2007, roč. 87, č. 5, s. 299-302.
18. HAMILTON, S.R., AALTONEN, L.A. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press, 2000. ISBN 92-832-2410-8.
19. JASS, J. R.; SOBIN, L. H. *Histological typing of Intestinal tumours*. 2. vyd. Berlin: Springer-Verlag, 1989. ISBN 3-540-50711-6.
20. VOKURKA, J.; ADAM, Z.; ŽALOUĐÍK, J. a kol. Kolorektální karcinom. In ADAM, Z. a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004, s. 95-110. ISBN 80-247-0896-5.
21. ZAVORAL, M.; LANDMANOVÁ, P. *Kolorektální karcinom - diagnostika a léčba* [online]. ČLS JEP, 2001 [cit. 2008-03-05]. Dostupný z WWW: <http://www.cls.cz/dp>.
22. BUREŠ, J. Kolorektální karcinom. In HORÁČEK, J. a kol. *Základy vnitřního lékařství*. 1. vyd. Praha: Galén, 2003, s. 314-316. ISBN 80-7262-208-0.
23. JECH, Z.; HOCH, J. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi*. 2004, roč. 6, č. 2, s. 81-84.
24. VYSLOUŽIL, K. *Komplexní léčba nádorů rektu*. Praha: Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0628-8.
25. LANDMAN, J. Kolorektální karcinom: screening, diagnostika, léčba. In *Směrnice (guidelines) efektivní léčebně preventivní péče* Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, 2008 [cit. 2008-03-15]. Dostupný z WWW: <http://www.cgs-cls.cz/>.
26. KOCÁKOVÁ, I. Kolorektální karcinom. In *Diagnosticko-léčebné protokoly* [online]. Masarykův onkologický institut, 2006 [cit. 2008-03-16]. Dostupný z WWW: <http://www.mou.cz/>.
27. VORLÍČEK, J. a kol. *Klinická onkologie pro sestry*. Praha: Grada Publishing, 2006. ISBN 80-247-1716-6.
28. ŠACHLOVÁ, M. Screening kolorektálního karcinomu. In ŽALOUĐÍK, J.; VYZULA R. a kol. *Manuál prevence a časně detekce nádorových onemocnění*. 1. vyd. Brno: GAD studio, 2002, s. 39-45, ISBN 80-238-9513-3.
29. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2005, no. 16, p. i14-i17.

30. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of rectal cancer. *Annals of Oncology*, 2005, no. 16, p. i20-i21.
31. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 2005, no. 16, p. i18-i19.
32. GIAMPIETRO, G. a kol. Inhibitory cyklooxygenázy 2: nová třída protinádorových látek? *Lancet Oncol*, 2003, no. 4, p. 605-615.
33. ROSTOM, A.; DUBE, C. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, no. 5, p. 376-389.
34. CHAN, J. A.; MEYERHARDT J. A.; CHAN, A. T. et al. Hormone Replacement Therapy and Survival After Colorectal Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, vol. 24, no. 36, p. 5680-5686.
35. ZAVORAL, M. a kol. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR. *Interní Med.*, 2007, č. 5, s. 221-224.
36. BRAUN, J.; DORMAN, A. *Vademecum lékaře*. 3. vyd. Praha: Galén, 2000, Kolorektální karcinom, s. 261-263, ISBN 80-86257-10-X.
37. WEISSFELD, J. L.; SCHOEN, R.E. et al. Flexible Sigmoidoscopy in the PLCO Cancer Screening Trial: Results From the Baseline Screening Examination of a Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2005, vol. 97, no. 13, p. 989-997.
38. MARUTA, M.; KOTAKE, K.; MAEDA, K. Colorectal cancer in Japan. *Rozhl. Chir.*, 2007, roč. 86, č. 11, s. 618-621.

Seznam zkratek

5-FU	5-fluorouracil
BMI	body mass index
CEA	karcinoembryonální antigen
COX-2	cyklooxygenáza 2
CRP	C reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
ČR	Česká republika
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ESMO	Evropská onkologická společnost
FAP	familiární adenomatózní polypóza
gen APC	adenomatous polyposis coli gen
gen DCC	deleted in colorectal cancer gen
HNPCC	syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu
HT	Haemocult test
IARC	Mezinárodní agentura pro výzkum maligních chorob
KRK	kolorektální karcinom
MR	magnetická rezonance
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
OK	okultní krvácení
PCR	polymerázová řetězová reakce
PET	pozitronová emisní tomografie
TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UZ	ultrasonografie

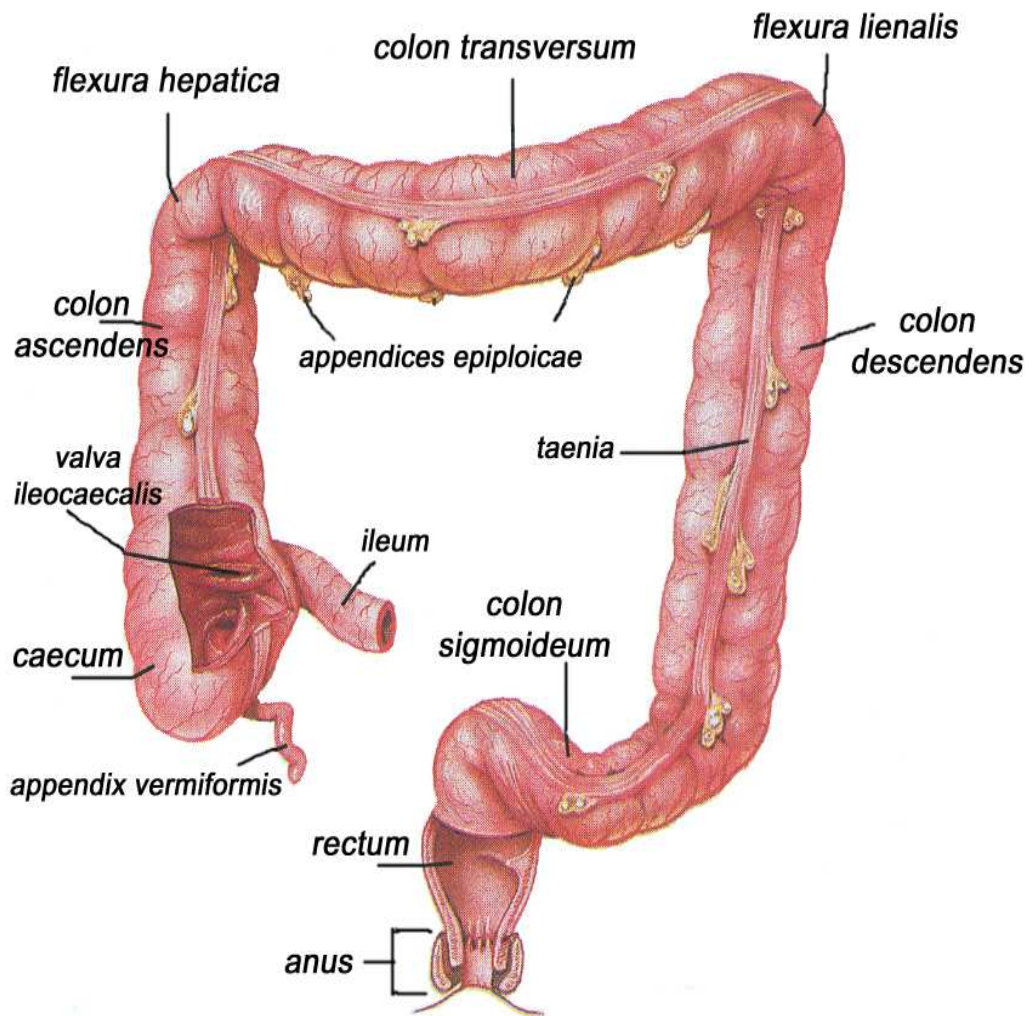
Seznam příloh

Příloha A **Schématické znázornění tlustého střeva**

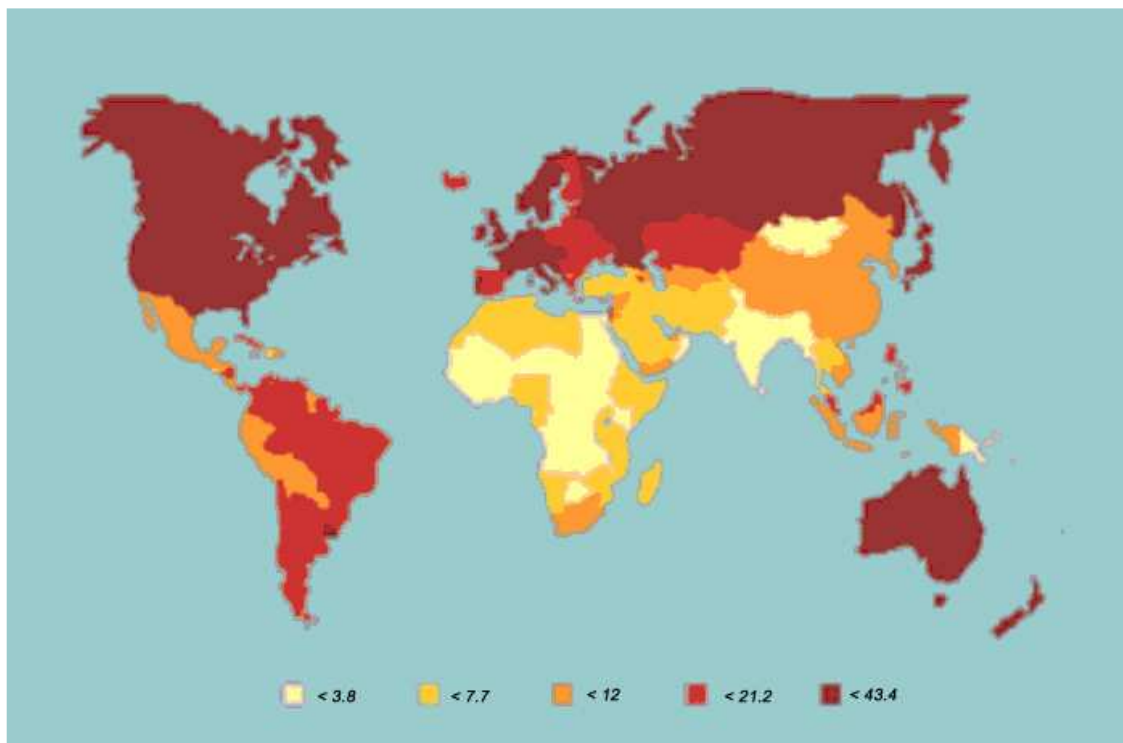
Příloha B **Věkově standardizovaná (ASR) incidence kolorektálního karcinomu**

Příloha C **Vogelsteinův model vzniku kolorektálního karcinomu**

Příloha A Schématické znázornění tlustého střeva



Příloha B Věkově standardizovaná (ASR) incidence kolorektálního karcinomu
(podle STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003)



Příloha C Vogelsteinův model vzniku kolorektálního karcinomu

(podle STEWART, B. W.; KLEIHUES, P. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press, 2003)

