

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko – technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Zuzana Bendová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko – technologická

Kolorektální karcinom
Bakalářská práce

2023

Zuzana Bendová

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Zuzana Bendová**
Osobní číslo: **C20202**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Kolorektální karcinom**
Téma práce anglicky: **Colorectal Carcinoma**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši na téma kolorektální karcinom. V úvodní části se zaměřte na popis příčin vzniku onemocnění a jednotlivé příznaky.
- 2) V hlavní části bakalářské práce se věnujte především podrobnějšímu popisu možností diagnostiky kolorektálního karcinomu. Zaměřte se zejména na nádorové markery jako karcinoembryonální antigen (CEA) a Ca 19-9. V závěrečné části práce shrňte možnosti léčby a prevence.
- 3) Pro zpracování kompilačního textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavlína Nývltová, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**

Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

LS.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Práci s názvem Kolorektální karcinom jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

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

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 01. 06. 2023

Zuzana Bendová v.r.

PODĚKOVÁNÍ

Především bych chtěla poděkovat Mgr. Pavlíně Nývltové, Ph.D. za odborné vedení, vstřícnost, ochotu a pomoc při psaní bakalářské práce.

ANOTACE

Problematika onkologických onemocnění, jejichž počet neustále stoupá, je stále aktuální téma. Proto je téma této bakalářské práce zaměřeno na kolorektální karcinom, neboť se v České republice toto onemocnění umísťuje na předních příčkách grafů incidence i mortality. Úvodní kapitola je zaměřena na anatomii tlustého střeva. Příčiny vzniku kolorektálního karcinomu, stádia a příznaky nemoci jsou podrobně rozepsány v několika následujících kapitolách. Největší část práce je věnována prevenci, diagnostice a léčbě karcinomu tlustého střeva. Dále jsou zmíněny také dvě kazuistiky. Cílem práce je vytvořit zajímavou a přínosnou rešerši poznatků o prevenci, která je zaměřena především na rizikové faktory a léčbu kolorektálního karcinomu v České republice.

KLÍČOVÁ SLOVA

Kolorektální karcinom, léčba, prevence

TITTLE

Colorectal carcinoma

ANNOTATION

The issue of oncological diseases, whose number is constantly increasing, is still a hot topic. Therefore, the topic of this bachelor thesis is focused on colorectal cancer, as this disease is at the top of the incidence and mortality charts in the Czech Republic. The introductory chapter focuses on the anatomy of the colon. The causes, stages and symptoms of colorectal cancer are discussed in detail in the following chapters. The largest part of the thesis is devoted to the prevention, diagnosis and treatment of colon cancer. Two case reports are also mentioned. The aim of the thesis is to provide an interesting and useful review of the knowledge on prevention, which focuses mainly on risk factors and treatment of colorectal cancer in the Czech Republic.

KEYWORDS

Colorectal carcinoma, treatment, prevention

SEZNAM ZKRATEK

ALP	Alkalická fosfatáza
ALT	Alaninaminotransferáza
APC	Adenomatózní polypóza
AST	Aspartátaminotransferáza
B	Plná krev
<i>BRAF</i>	<i>V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B</i>
CA 19-9	Sacharidový antigen 19-9
CAPOX	Capecitabin+ oxaliplatina
CEA	Karcinoembryonální antigen
<i>DCC</i>	<i>deleted in colorectal cancer</i>
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
FA	Kyselina folinová
5FU	5-fluorouracil
GF	Glomerulární filtrace
GGT	Gama – glutamyltransferáza
HDL	Lipoprotein o vysoké hustotě
LDL	Lipoprotein o nízké hustotě
MMR	chybné párování
MPV	Střední objem trombocytů
NRBC	Počet normoblastů
NTRK	Neurotrofní receptorová tyrosinkináza
P	Plazma
pTMN	Patologická klasifikace velikosti nádoru – uzliny – metastázy
<i>RAS</i>	<i>Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog</i>
RDW	Objemová variabilita erytrocytů
S	Sérum
TNM	klasifikace velikosti nádoru – uzliny – metastázy
TP53	Tumor protein 53
ypTMN	postneoadjuvantní klasifikace velikosti nádoru – uzliny – metastázy
yTNM	Postterapeutická klasifikace velikosti nádoru – uzliny – metastázy

OBSAH

ÚVOD.....	5
1 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM.....	6
1.1 Tlusté střevo.....	7
1.2 Incidence kolorektálního karcinomu v České republice.....	8
1.3 Příčiny vzniku kolorektálního karcinomu.....	10
1.3.1 Adenomy.....	11
1.3.2 Strava a životní styl.....	11
1.3.3 Genetické predispozice.....	12
1.4 Příznaky.....	12
1.5 Stádia kolorektálního karcinomu.....	14
1.6 Metastáze.....	15
2 DIAGNOSTIKA.....	17
2.1 Test na okultní krvácení ve stolici.....	18
2.2 Vyšetření krve.....	18
2.2.1 Karcinoembryonální antigen.....	19
2.2.1.1 Struktura karcinoembryonálního antigenu.....	20
2.2.1.2 Stanovení karcinoembryonálního antigenu.....	20
2.4.2 Sacharidový antigen 19-9.....	20
2.4.2.1 Struktura sacharidového antigenu 19-9.....	21
2.4.2.2 Stanovení sacharidového antigenu 19-9.....	21
2.3 Počítačová tomografie.....	22
2.4 Kolonoskopie.....	23
2.5 Sigmoidoskopie.....	23
3 LÉČBA.....	25
3.1 Chemoterapie.....	25
3.2 Radioterapie.....	26
3.3 Chirurgická léčba.....	26
3.3.1 Resekce příčného tračníku.....	26
3.3.2 Levostranná hemikolektomie.....	27
3.3.3 Pravostranná hemikolektomie.....	27
3.4 Výsledky operační léčby.....	27
3.5 Paliativní péče.....	28
4 PREVENCE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU.....	29
4.1 Primární prevence.....	29

4.2 Sekundární prevence	29
4.3 Terciální prevence	30
5 KAZUISTIKY	31
5.1 Pacientka s karcinomem v esovité kličce	31
5.2 Pacientka s pravostranným karcinomem	34
ZÁVĚR	36
ZDROJE.....	37

ÚVOD

Rakovina tlustého střeva je velice závažné onemocnění. V celé světové populaci patří zhoubné novotvary tlustého střeva a konečníku k nejčastějším nádorovým onemocněním a jejich výskyt trvale narůstá. Proto můžeme konstatovat, že se jedná o celosvětový problém. Zajímavé je, že na kontinentech s vysokou životní úrovní, jako je Severní Amerika, Evropa a Austrálie, je největší výskyt kolorektálního karcinomu, oproti tomu v některých státech Afriky a Asie je tento výskyt nepoměrně nižší. Nabízí se tedy přímá spojitost tohoto onemocnění se způsobem stravování, skladbou a množstvím přijímané potravy, pohybovou aktivitou, prožíváním stresových situací a celkovým životním stylem. Ani v české populaci se toto onemocnění stále nedaří uspokojivě eliminovat, přestože již několik let probíhá preventivní adresné zvaní k vyšetření stolice a tlustého střeva.

I když je kolorektální karcinom relativně snadno diagnostikovatelný a v raných stádiích i velmi dobře léčitelný, u velké většiny pacientů dochází k diagnostice a léčbě až v pozdějších fázích nemoci. Klíčovou roli hraje dlouhé asymptomatické období, které je pro toto onemocnění typické. Důležitou roli v časném odhalení kolorektálního karcinomu by měli mít praktičtí lékaři a gastroenterologové, kteří by aktivně vyhledávali asymptomatické pacienty, zjišťovali rizikové faktory, vysvětlovali význam preventivních vyšetření a byli by tak nápomocní při včasném odhalování kolorektálního karcinomu.

1 KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Kolorektální karcinom je nejčastější malignitou trávicího ústrojí a patří mu druhé místo mezi všemi maligními tumory. U žen je častější jen karcinom prsu, u mužů karcinom prostaty. I u kolorektálního karcinomu platí, že léčba časných stadií je výrazně jednodušší, ekonomičtější a může vést k úplnému vyléčení onemocnění. Je prokázáno, že tímto onemocněním bývá postiženo více mužů než žen (1).

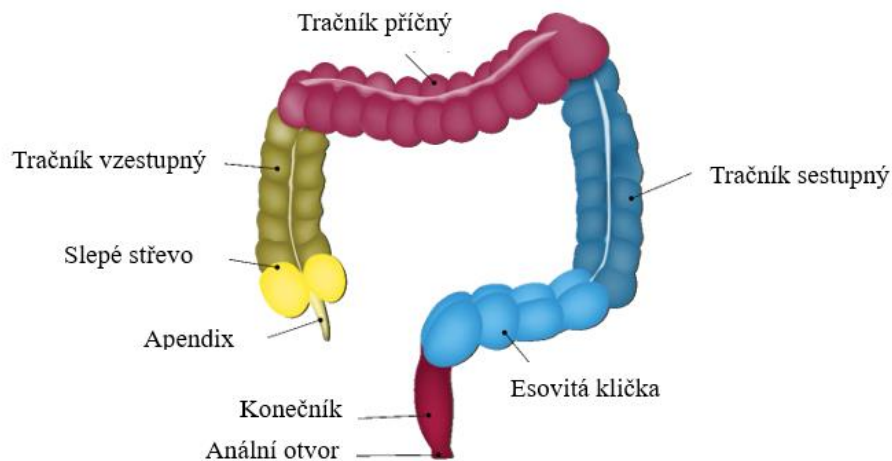
Kolorektální karcinom je celosvětově jedním z nejčastějších nádorových onemocnění, každoročně je diagnostikováno mezi jedním a dvěma miliony nových případů. Jedná se o čtvrtou nejčastější příčinu úmrtí na rakovinu, kterou předčí pouze rakovina plic, jater a žaludku. Ročně zemře přibližně 700 000 lidí s tímto typem rakoviny. Incidence kolorektálního karcinomu se od roku 1990 do roku 2012 zvýšila o více než 200 000 nových případů ročně. Většina případů rakoviny tlustého střeva je zjištěna v západních zemích, ale tato tendence se v důsledku rychlého rozvoje některých zemí v posledních letech mění. I přesto se v roce 2010 v západních zemích vyskytlo pouze 33 % všech úmrtí souvisejících s kolorektálním karcinomem na světě, a to díky zlepšení zdravotnických systémů a zavedení screeningových programů (1,2).

Mezi základní pilíře v onkologii patří cílená a personalizovaná léčba, která souvisí s uceleným přístupem k člověku. Mutace v určitých genech mohou vést ke vzniku kolorektálního karcinomu, stejně jako u jiných typů rakoviny. Tyto mutace se mohou objevit v onkogenech, tumor supresorových genech a genech souvisejících s opravnými mechanismy DNA. V závislosti na původu mutace lze kolorektální karcinomy klasifikovat jako sporadické, dědičné a familiární. Bodové mutace, které se objevují během života, nejsou spojeny s dědičnými syndromy a postihují pouze jednotlivé buňky a jejich potomky (1).

Více než 90 % kolorektálních karcinomů jsou adenokarcinomy, vycházející z epitelových buněk kolorektální sliznice. Pravděpodobnost onemocnění kolorektálním karcinomem je přibližně 4-5 %. Významnou roli hraje střevní mikrobiota a její dysbióza může vyvolat karcinogenezi tlustého střeva mechanismem chronického zánětu. Mezi bakterie odpovědné za tento proces patří *Fusobacterium spp*, *Bacteroides fragilis* a enteropatogenní *Escherichia coli* (64,65).

1.1 Tlusté střevo

V každém orgánu lidského těla se může objevit karcinom, jinak tomu není ani u tlustého střeva. Tlusté střevo je členěno do několika částí. Rozlišujeme slepé střevo, vzestupný tračník, příčný tračník, sestupný tračník, esovitou kličku (3). Anatomie tlustého střeva je znázorněna na obr. 1.



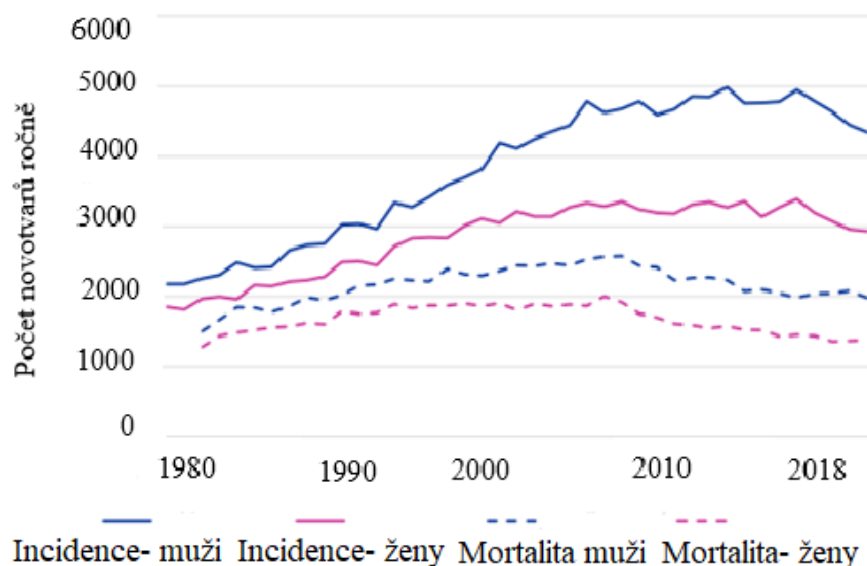
Obrázek 1: Anatomie tlustého střeva. Převzato z (4).

Tlusté střevo tvoří předposlední část trávicího ústrojí, za ním následuje konečník. Jedná se o asi 1,3 m dlouhou trubici, která je tvořena charakteristickými vchlípeninami. Povrch tvoří převážně buňky produkující hlen, které plní funkci rezervoáru střevního obsahu. V tlustém střevě se resorbuje asi 0,4 – 1,2 l vody. Za den přijmeme asi 1,5 l vody, další voda v množství asi 6 l je do trávicího ústrojí vyprodukována ve formě slin, žaludeční šťávy, žluči, pankreatické šťávy a střevní šťávy. Stolicí vyloučí denně zdravý člověk přibližně 45 až 135 ml vody. Přibližně 7,4 l tedy musí být zpětně resorbováno do krve. V tlustém střevě probíhá intenzivní bakteriální činnost, zejména kvašení a hnilobné procesy. Hlavní podíl stolice, asi 75 %, tvoří voda a 25 % pevný materiál. Pevný materiál tvoří: cca ze 30 % mrtvé a živé bakterie, dalších cca 30 % tvoří nestravitelné složky jako je vláknina a celulóza, 10-20 % je cholesterol a další tuky, 10-20 % anorganické látky jako je například kalcium fosfát a fosfát železa, 2-3 % jsou bílkoviny. Další jsou potom zbytky buněk sliznice střevního traktu a bilirubin (barvivo žluči, které může za hnědé zbarvení výkalů). Dále se vylučují mrtvé leukocyty a sliz tvořený sliznicí střeva (5).

1.2 Incidence kolorektálního karcinomu v České republice

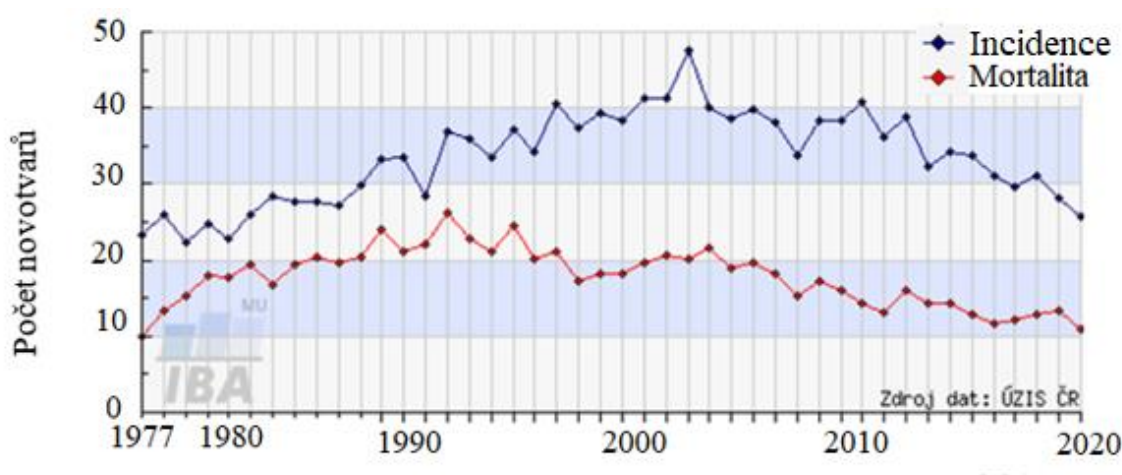
Do roku 2002 výrazně narůstala incidence rakoviny tlustého střeva a konečníku. Patrná stabilizace až mírný pokles incidence kolorektálního karcinomu pravděpodobně souvisel se zavedením kolorektálního screeningového programu, který se začal používat již v roce 2000. Po roce 2002 je trend mortality nádoru tlustého střeva a konečníku velmi podobný trendu incidence, s tím rozdílem, že pozorovaný pokles je ještě výraznější. V období 2014–2018 byl v České republice střední věk nově nemocných 70 let, 50 % pacientů bylo ve věku 63–77 let. V České republice bylo nejvíce nově nemocných pacientů s touto diagnózou ve věku 65–74 let. U tohoto onemocnění byla u osob ve věku nad 70 let zaznamenána nejvyšší věkově specifická incidence. Z hlediska klinického stadia onemocnění byla v období 2014–2018 téměř polovina nově diagnostikovaných zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku zachycena v časných stadiích (klinické stadium I a II), což úzce souvisí s relativně příznivou prognózou tohoto onemocnění (6).

Cílem u onkologického onemocnění tlustého střeva bylo snížení incidence mortality, k čemuž výrazně přispívalo i adresné zvaní jedinců Ministerstvem zdravotnictví zavedené v roce 2014 a činnost 188 screeningových center rozprostřených po všech krajích České republiky. Hlavní město Praha zaznamenalo v období 2014–2018 nejnižší incidenci hlášených onemocnění u mužů. U žen byla nejnižší incidence tlustého střeva a konečníku ve Středočeském kraji. Naopak nejvyšší incidence nově hlášených případů u žen byla patrná v Karlovarském kraji. U mužů byla nejvyšší incidence karcinomu tlustého střeva a konečníku v období 2014–2018 zaznamenaná v Plzeňském kraji (6). Z obrázku číslo 2 můžeme vyčíst incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu v České republice.



Obrázek 3: Graf incidence a mortality v České republice. Převzato z (6).

Toto onemocnění bylo druhým nejčastěji diagnostikovaným nádorem roku 2018. Během roku 2018 bylo v České republice nově diagnostikováno 7 273 případů, tedy 68,4 % v přepočtu na 100 000 osob, což bylo o 1,7 % méně v porovnání s předchozím rokem. Poměr mužů a žen byl v roce 2018 u tohoto typu nádoru 1,5 : 1. Z výsledků tedy vyplývá, že výskyt kolorektálního karcinomu mírně převažuje u mužů. Druhou nejčastější příčinou úmrtí v roce 2018 v rámci onkologických diagnóz byl zhoubný nádor tlustého střeva a konečníku. V roce 2018 v souvislosti s touto diagnózou zemřelo 3 356 osob. Věkové složení osob s hlášeným zhoubným nádorem tlustého střeva a konečníku je charakteristické převahou osob ve věku nad 60 let. (6, 7). Na obrázku číslo 3 můžeme vidět incidenci a mortalitu rakoviny tlustého střeva a konečníku v Pardubickém kraji.



Obrázek 2: Graf incidence a mortality karcinomu tlustého střeva a konečníku v Pardubickém kraji. Převzato z (7).

1.3 Příčiny vzniku kolorektálního karcinomu

Rakovina tlustého střeva může vzniknout, když se buňky střevní sliznice začnou nekontrolovaně dělit. Zpočátku se tvoří převážně nezhoubné výrůstky, tzv. střevní polypy. Ty pomalu rostou, časem se mohou stát zhoubnými a jsou předstupněm asi 90 % případů kolorektálního karcinomu. Změna střevního polypu v karcinom trvá přibližně 10 až 15 let. Riziko vzniku kolorektálního karcinomu může zvyšovat několik faktorů, z nichž některé lze významně ovlivnit dodržováním zásad zdravějšího životního stylu. Zhoubné nádory tlustého střeva rostou pomalu, proto jsou varovné signály často zaznamenány až v pokročilém stadiu onemocnění (8).

Jak již bylo uvedeno výše, mutace v určitých genech mohou vést ke vzniku kolorektálního karcinomu. Tyto mutace se mohou objevit v onkogenech, tumor supresorových genech a genech souvisejících s opravnými mechanismy DNA. Bodové mutace, které se objevují během života, nejsou spojeny s dědičnými syndromy a postihují pouze jednotlivé buňky a jejich potomky. Nádory vzniklé na základě bodových mutací se nazývají sporadické a tvoří 70 % všech kolorektálních karcinomů. Molekulární patogeneze sporadických karcinomů je heterogenní, protože mutace mohou cílit na různé geny. Přibližně 70 % případů rakoviny tlustého střeva však sleduje specifickou posloupnost mutací, která se následně promítá do specifické morfologické sekvence, počínaje vznikem adenomu a konče karcinomem. První mutace se objevuje v genu pro adenomatózní polypózu (APC), který je nádorovým supresorem a spouští vznik nemaligních adenomů. Po této mutaci APC následují mutace Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog (KRAS), tumor protein p53 (TP53) a nakonec deleted in colorectal cancer (DCC). Dědičně podmíněné karcinomy představují pouze 5 % všech případů kolorektálního karcinomu. Tyto nádory jsou způsobeny dědičnými mutacemi, které postihují jednu z alel mutovaného genu, což znamená, že bodová mutace v druhé alele spustí vznik nádorové buňky a následně karcinomu (2).

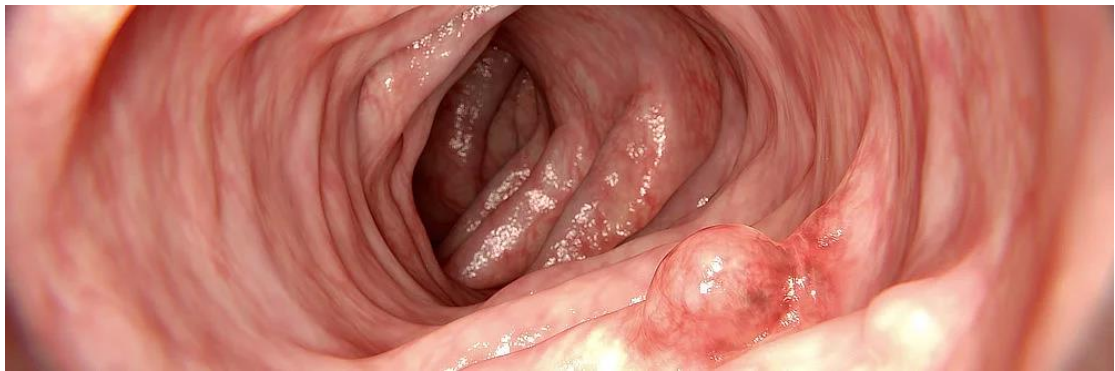
Za účelem vytvoření přesnější klasifikace dědičných karcinomů byly vytvořeny dvě skupiny, a to polypózní a nepolypózní formy. Polypózní varianta zahrnuje především familiární adenomatózní polypózu, která se vyznačuje tvorbou mnohočetných potenciálně maligních polypů v tlustém střevě. Naproti tomu hereditární nepolypózní kolorektální karcinom souvisí s mutacemi v reparačních mechanismech DNA. Hlavní příčinou hereditárního nepolypózního karcinomu tlustého střeva je Lynchův syndrom, který se vyskytuje u 2-3 % všech případů nádoru tlustého střeva. Familiární kolorektální karcinom tvoří přibližně 25 % všech případů

a je rovněž způsoben dědičnými mutacemi, ačkoli nejsou klasifikovány jako dědičné karcinomy jako takové, protože je nelze zahrnout do žádné dědičné varianty karcinomu (2).

Rizikovým faktorem pro vznik kolorektálního karcinomu mohou být adenomy a polypy, dále strava a životní styl, v neposlední řadě genetické predispozice (63).

1.3.1 Adenomy

Rakovina tlustého střeva začíná maligní transformací nezhoubných adenomů a polypů. Pokud jsou adenomy velké nebo mnohočetné, poukazují na nejvyšší možné riziko následného vzniku rakoviny. V posledních 10 letech bylo provedeno několik rozsáhlých studií, převážně ve Spojených státech, které hodnotily osoby se středním rizikem vzniku kolorektálních adenomů. Nové důkazy, které tyto studie poskytly ohledně biologie adenomů, jejich prevalence a incidence jsou klíčové pro klinická rozhodnutí a identifikují potenciální cíle pro zlepšení léčby těchto důležitých premaligních lézí. Histopatologicky rozlišujeme adenom tubulární, vilózní, tubulovilózní. Adenomy jsou v tlustém střevě různě lokalizovány. 50 % z nich je v esovité kličce a v sestupném tračníku. Přibližně u 15 % těchto adenomů se očekává, že během deseti let postoupí do karcinomového stavu (1, 9, 10). Obrázek číslo 4 znázorňuje polyp v tlustém střevě.



Obrázek 4: Polyp v tlustém střevě. Převzato z (8).

1.3.2 Strava a životní styl

Rozsáhlý výzkum naznačuje, že strava může hrát roli ve vzniku kolorektálního karcinomu. Studie prováděné na velkých populačních vzorcích odkrývají souvislost mezi typickou tučnou západní stravou a vyšším rizikem rakoviny tlustého střeva. Tato korelace dosud není dobře vysvětlena. Vědci se domnívají, že výživa s vysokým podílem zpracovaných potravin a nízkým obsahem vlákniny může ovlivňovat střevní mikroflóru nebo způsobovat zánět, který přispívá ke vzniku rakovinného bujení. Negativní vliv má nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. Dalším rizikem může být úprava potravy smažením nebo pečením. Mezi rizika

podporující vznik nemoci patří i obezita, kouření, požívání alkoholu či déletrávající stresové situace (11).

1.3.3 Genetické predispozice

Genetické predispozice mají také význam pro vznik kolorektálního karcinomu. Vyšší riziko je v případě výskytu kolorektálního karcinomu v pokrevním příbuzenstvu 1. stupně, tedy u rodičů, sourozenců nebo dětí. V některých případech je genetická porucha takového charakteru, že je vznik karcinomu téměř jistý. Patří sem například familiární adenomatózní polypóza, která se projevuje vznikem mnoha stovek polypů v tlustém střevě a konečniku. Dalším dědičným onemocněním je hereditární nepolypózní kolorektální karcinom. Některé typy dědičných genetických poruch jsou kromě rizika kolorektálního karcinomu spojeny i s větším nebezpečím vzniku zhoubného nádoru vaječníku, dělohy a prsu. Rodinní příslušníci takto nemocných mají možnost být geneticky vyšetřeni. Pokud je i u nich zjištěna genetická odchylka, která způsobuje toto onemocnění, lze hledat způsoby, jak snížit riziko onemocnění a jak zvýšit pravděpodobnost záchytu případného onemocnění v časném stádiu. Toto genetické vyšetření by měl zprostředkovat ošetřující onkolog (12).

1.4 Příznaky

Pokročilý karcinom tlustého střeva se často projevuje příznaky, ale časný karcinom tlustého střeva a premaligní adenomatózní polypy jsou běžně asymptomatické, což znesnadňuje jejich detekci. Pozitivní test na okultní krvácení ve stolici nebo anémie z nedostatku železa zvyšuje pravděpodobnost kolorektálního karcinomu. Neexistuje jasný rozdíl mezi alarmujícími příznaky a příznaky s nižším rizikem, ale bolesti břicha a zácpa jsou brány jako jedny z nejrizikovějších příznaků. Pacienti mívají v době vyšetření v průměru tři příznaky. Nejčastějšími příznaky jsou krvácení z konečniku, bolest břicha a změna hustoty a barvy stolice (13).

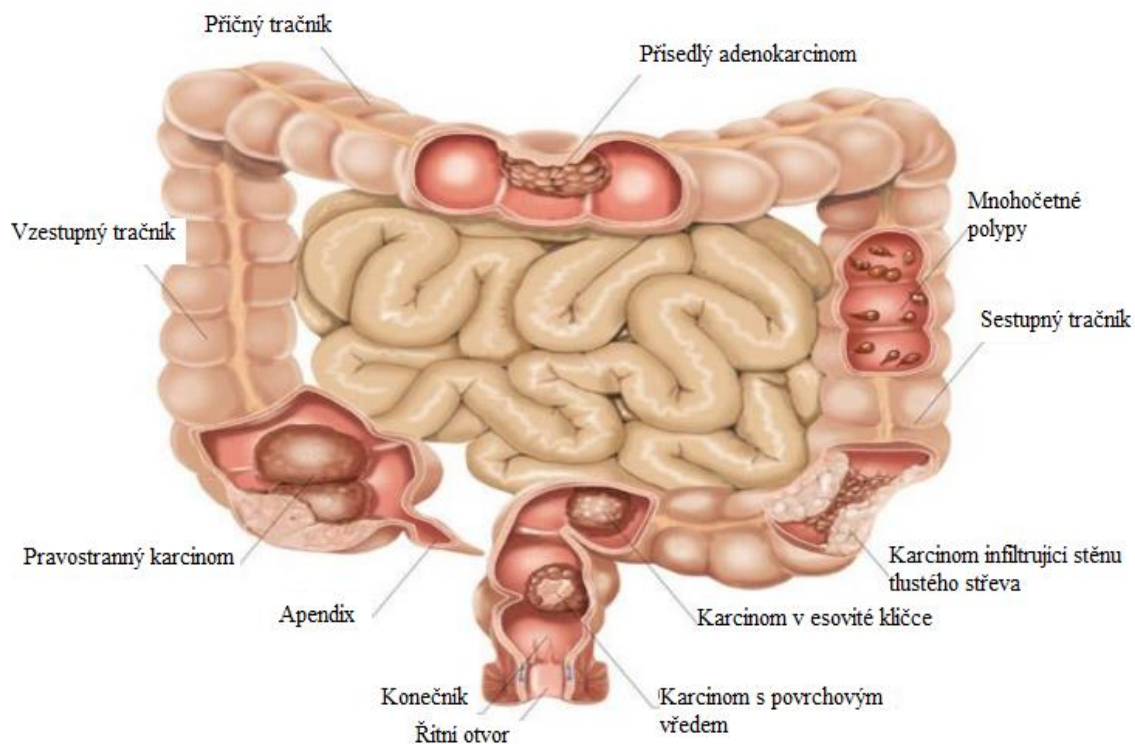
Výsledky analýz naznačují, že příznaky onemocnění se dělí na tři základní skupiny. Do první skupiny se řadí nechutenství, nevolnost, zvracení, bolest břicha, nebo únava. Druhá skupina zahrnuje zácpu nebo obstrukční bolesti břicha. Do třetí skupiny se zahrnuje průjem, hlen ve stolici či bolest konečniku (14). V tabulce číslo 1 můžeme vidět počet pacientů s různými příznaky kolorektálního karcinomu. Celkový počet vyšetřovaných pacientů ve studii byl 194 (14).

Tabulka 1: Počet pacientů s příznaky kolorektálního karcinomu. Převzato z (14).

Příznaky	Počet pacientů s příznakem
Pozitivní test na okultní krvácení ve stolici	149
Krvácení z konečníku	113
Anémie	110
Bolest břicha	100
Ztráta hmotnosti	76
Zácpa	53
Průjem	43
Nevolnost nebo zvracení	42
Tenesmus	16
Hlen ve stolici	12

Z tabulky číslo 1 je patrné, že nejvíce pacientů s kolorektálním karcinomem mělo pozitivní test na okultní krvácení. Z celkového počtu 194 pacientů, mělo tento příznak 149, což je 77 % pacientů. Mezi další nejčastější příznaky patřilo krvácení ze stolice, anémie či bolest břicha. Všechny tyto příznaky měla minimálně polovina z pacientů. Naopak mezi nejméně zastoupené příznaky můžeme zařadit tenesmus a hlen ve stolici. Termínem tenesmus se vyjadřuje pocit neúplného vyprázdnění, kdy odchází jen malá část stolice, často doprovázena krví. Z tabulky tedy vyplývá, že hlen ve stolici mělo z celkových 194 pacientů pouze 12, což je 6 % (14).

Lokalizace pravostranného kolorektálního karcinomu má rozdíly v klinické a histologické charakteristice a je spojen s jinou průměrnou délkou přežití než rakovina tlustého střeva v levé části či v konečníku. Nádory s pravostrannou lokalizací postihovaly v porovnání s distálními nádory častěji starší pacienty a ženy, byly pokročilejšího stadia, histologicky spíše špatně diferencované nebo nediferencované a častěji mucinózní (15). Na obrázku číslo 5 můžeme vidět možnosti lokalizace kolorektálního karcinomu.



Obrázek 5: Možnosti lokalizace kolorektálního karcinomu. Převzato z (16).

1.5 Stádia kolorektálního karcinomu

K vyhodnocení rozsahu karcinomu tlustého střeva se používá klasifikace velikosti nádoru – uzliny – metastázy (TNM), která je nejčastěji používaným systémem a hodnotí tři složky: T představuje tumor – tj. velikost nádoru hodnocené stupnicí T1-T4, N představuje nodus, neboli regionální lymfatické uzliny a jejich metastatické postižení. N0 znamená, že pacient nemá žádné metastázy a N1-2 metastázy prokazuje. M značí metastatické postižení vzdálených orgánů a šíření nádorového onemocnění do ostatních částí těla stupnicí M0-M1. Dále lze stádia karcinomu tlustého střeva klasifikovat podle Dukese (17). Následující tabulka č. 2 znázorňuje klasifikaci stádií kolorektálního karcinomu.

Tabulka 2: Klasifikace stádií nemoci podle TNM a dle Dukse. T0, N0, M0 – nepřítomnost nádoru; Tis – nádor *in situ* (v přirozené poloze); T1 – nádor submukóza (podslizniční); T2 – nádor *muscularis propria* (vlastní svalovina); T3 – nádor proniká do subserózy nebo do perikolických tkání bez peritoneálního (pobřišničního) krytu; T4 – nádor metastazuje do přilehlých orgánů; N1 – postižení regionálních uzlin; N2 – postižení více než tří regionálních uzlin; M1 – vzdálené metastázy. Převzato z (17).

Stádium nemoci	T:	N:	M:	Dle Dukese:
	lokální pokročilost nádoru	postižení mizních uzlin	přítomnost vzdálených metastáz	
Stádium 0	Tis	N 0	M 0	
Stádium I	T 1	N 0	M 0	A
	T 2			
Stádium II	T 3	N 0	M 0	B
	T 4			
Stádium III	T 1-4	N 1	M 0	C
	T 1-4	N 2		
Stádium IV	T 1-4	N 0, 1, 2	M 1	D

Prefixem patologické TNM (pTNM) je pooperační klasifikace, značení stádia po operační léčbě, postterapeutická TNM (yTNM) se používá po předchozí léčbě ozařováním a postneoadjuvantní TNM (ypTNM) po neadjuvantní léčbě a operační léčbě. Klasifikace bývá dále doplněna o další označení. Zejména po operaci lze hodnotit diferenciaci nádoru, radikalitu léčby či biologickou aktivitu nádoru. Je označována písmenem R – reziduální klasifikace. Jako R0 je označováno totální odstranění nádoru, bez dalších metastáz. R1 je stav, kde zůstala přítomna mikroskopická rezidua a R2 označuje rezidua makroskopická, tedy například další metastázy nebo neoperovatelný nádor (18).

1.6 Metastáze

Metastazování nádorových onemocnění, tedy šíření nádorových buněk z primárního ložiska do vzdálených orgánů, je hlavní příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. Šíření buněk z primárního nádoru zahrnuje řadu buněčných mechanismů. Patří mezi ně invaze přes stroma nebo kolaborace s ním, únik z imunitního dohledu inhibicí nebo kooptací jeho protinádorových procesů, obcházení a modifikace tkáňového mikroprostředí a vývoj rezistence vůči terapeutickým zásahům. Na metastazování rakoviny se již nepohlíží jako na lineární kaskádu

událostí, ale spíše jako na sérii souběžných, částečně se překrývajících procesů, kdy úspěšně metastazující buňky nabývají nových fenotypů a zároveň se zbavují starších typů chování. Nedostatečné systémové pochopení tohoto komplexního jevu omezuje pokrok ve vývoji léčby metastatického onemocnění (55).

Asi 21 % případů kolorektálního karcinomu je diagnostikováno ve stadiu IV nebo jako metastazující onemocnění. V rámci této skupiny pacientů existuje určitá variabilita v přežití v závislosti na tom, na jakém místě se metastáze nachází a v jakém počtu. Nejčastěji rakovina tlustého střeva metastazuje do jater, anebo do plic (56).

V roce 2008 byla provedena retrospektivní populační studie ve Stockholmu ve Švédsku. Pacienti byli identifikováni prostřednictvím Švédského národního registru kvality léčby kolorektálního karcinomu. Pacienti byli sledováni po dobu 5 let nebo do smrti. Jaterní metastázy byly diagnostikovány u 272 pacientů z celkových 1026, což odpovídá přibližně 27 % pacientů do pěti let od diagnózy primárního onemocnění. Jaterní a plicní metastázy byly častěji diagnostikovány u levostranného karcinomu tlustého střeva ve srovnání s pravostranným karcinomem, ale rozsah jaterních metastáz byl vyšší u pravostranného karcinomu ve srovnání s levostranným. Jaterní metastázy levostranného kolorektálního karcinomu, včetně karcinomu rekta, byly spojeny se snížením rizika úmrtí o 44 % ve srovnání s pravostranným karcinomem (57). Na obrázku číslo 6 můžeme vidět pravý jaterní lalok po resekci s mnohočetnými metastázemi.



Obrázek 6: Pravý jaterní lalok s mnohočetnými metastázemi. Převzato z (58).

2 DIAGNOSTIKA

Ideální diagnostická metoda by měla být účinná, s vysokou citlivostí a specifíčností, bezpečná, dostupná, pohodlná a levná. Současné diagnostické metody detekce kolorektálního karcinomu se dělí na invazivní a neinvazivní testy.

Mezi neinvazivní testy patří testy na bázi stolice, krve a radiologická vyšetření. V současné době jsou k dispozici testy na okultní krvácení ve stolici, fekální imunochemický test a novější testování DNA ve stolici. Tyto testy jsou založeny na konceptu detekce krve nebo drobných zbytků buněk vaskularizovaných polypů, adenomů a karcinomů. Mezi radiologická vyšetření patří dvojkontrastní baryový klystýr, kapslová endoskopie a počítačová tomografie tlustého střeva. Jejich cílem je radiografická vizualizace a identifikace pokročilého polypu nebo karcinomu tlustého střeva, navíc s možností detekce mimostřevních nálezů (19, 20).

Invazivní testy můžeme rozdělit na flexibilní sigmoideoskopii a kolonoskopii, které nabízejí přímou vizualizaci a detekci polypu tlustého střeva nebo pokročilé neoplazie s výhodou získání patologického vzorku. V reálném životě byla kolonoskopie v posledních letech zavedena jako primární screeningový nástroj v řadě zemí včetně Spojených států, Německa, Polska, Rakouska a části Itálie. Sigmoideoskopie zůstává primární možností screeningu ve Spojeném království (20, 21).

Od roku 1990 jsou pravostranný a levostranný karcinom tlustého střeva považovány za odlišné nádory na základě jejich odlišné embryologie, epidemiologie, patologie a prognózy. Pacienti s pravostranným karcinomem jsou častěji staršího věku a ženského pohlaví, mají pokročilejší stadium nádoru, větší velikost nádoru a hůře diferencované nádorové buňky než pacienti s levostranným. Předpokládá se, že rozdílné charakteristiky pravostranného a levostranného kolorektálního karcinomu jsou způsobeny rozdíly v embryologickém původu, fekální expozici a době detekce. Většina předchozích studií naznačila, že pravostranný karcinom tlustého střeva byl spojen s vyšší mírou recidivy a nižší mírou přežití než levostranný kolorektální karcinom, ačkoli několik studií dospělo k závěru, že pravostranný kolorektální karcinom v časném stadiu měl lepší prognózu než levostranný kolorektální karcinom (20, 21).

2.1 Test na okultní krvácení ve stolici

Existují dva obecné typy testů na okultní krvácení, které se dělí podle detekovaného analytu: guajakový nebo imunochemický test na krvácení. Hlavním rozdílem mezi guajakovým a imunochemickým testem je mechanismus účinku. Imunochemický test je založen na používání protilátek proti lidskému globinu. Není závislý na peroxidáze jako guajakový test, který je závislý na peroxidázové aktivitě hemoglobinu. Existuje několik důkazů, že imunochemický test má přesnější výsledky než guajakový fekální test. Bylo prokázáno, že test na okultní krvácení má o něco nižší citlivost u proximálního než u distálního karcinomu tlustého střeva. Krev ve stolici je nespecifický nálezn, ale může pocházet z kolorektálního karcinomu nebo větších polypů. Krvácení z karcinomů a větších polypů může být intermitentní a nemusí být vždy detekovatelné v jednom vzorku. Test na okultní krvácení tedy vyžaduje pravidelné testování, které se skládá z odběru vzorků z po sobě jdoucích stolic. Pozitivní výsledek zahrnuje diagnostické vyšetření, při kterém se provede kolonoskopie, při níž se vyšetří celé tlusté střevo, aby se vyloučila přítomnost rakoviny nebo pokročilé neoplazie. Příčinou pozitivního testu na okultní krvácení je v 10-20 % karcinom, v 15-30 % polyp a 40-50 % činí ostatní zdroje krvácení. Na 1000 osob vyšetřených testem na okultní krvácení lze předpokládat nález 2-3 karcinomů a 5-8 polypů (22, 23, 24). Obrázek číslo 7 znázorňuje výhody a nevýhody imunochemických a guajakových testů.

Typ testu	Výhody testu	Nevýhody testu
Imunochemický	Vysoká senzitivita testování, možný i kvantitativní sběr dat, snadnější odběr vzorku stolice (ze strany nemocného), odpadájí dietní opatření nutná k provedení testování, využití k vyloučení zdroje krvácení u již symptomatických nemocných, k testování je třeba pouze jednoho vzorku stolice, test je specifický k lidskému HMG, nedochází k interferencím s užívanými léky, selektivní detekování krvácení z kolorekta, méně falešně pozitivních testů a následných negativních kolonoskopických vyšetření	Poměrně vyšší falešná pozitivita (ve srovnání s testy guajakovými), cena testu, dostupnost, prozatím rutinní odběr vzorku z jedné stolice (ovlivnění výsledku testování eventuelním intermitentním krvácením)
Guajakový	Dostupnost, nižší cena testovací sady, dlouhodobé zkušenosti při depistážních programech, jednoduchá analýza testu (ze strany nemocného), vyhodnocování testů v ambulantním provozu, vhodnost užití pro asymptomatickou populaci obyvatel, nízká falešná pozitivita, vyhodnocení provádí ošetřující lékař, test je screeningový, delší zkušenosti s testováním	Nutnost dodržování specifické diety eliminující příměs krve (spočívající ve vyloučení složek potravy obsahujících krev – hemoglobin), vyšší dávky vitamínu C, kyseliny acetylsalicylové aj. – gTOKS reagují s jakoukoli peroxidázou, test není specifický k lidskému HMG, nutnost odběru více vzorků stolice, interference s léky, složitější odběr vzorku stolice (oproti imunochemickému testování)

Obrázek 7: Výhody a nevýhody testů na okultní krvácení ve stolici. Převzato z (48).

2.2 Vyšetření krve

Při vyšetření krevního obrazu člověka s karcinomem tlustého střeva můžeme pozorovat chudokrevnost, která vzniká následkem dlouhodobého krvácení z karcinomu do střeva. Dále se vyšetřují nádorové markery, protože jejich hladina se většinou při přítomnosti nádoru

zvyšuje. V případě karcinomu tlustého střeva se sledují markery karcinoembryonální antigen (CEA) a sacharidový antigen (Ca 19–9) (25).

2.2.1 Karcinoembryonální antigen

U kolorektálního karcinomu se CEA nejčastěji používá jako sérový nádorový marker pro predikci prognózy a sledování recidivy rakoviny tlustého střeva. CEA je vysokomolekulární glykoprotein, který patří do imunoglobulinové superrodiny a byl poprvé popsán v roce 1945 Goldem a Freedmenem. Předpokládalo se, že CEA je onkofetální antigen, exprimovaný během fetálního vývoje plodu, nepřítomný u zdravých dospělých a opětovně exprimovaný u rakoviny tlustého střeva. Nyní víme, že tato koncepce pro CEA neplatí. Karcinoembryonální antigen je ve skutečnosti exprimován také u zdravých dospělých jedinců. CEA lze detekovat v séru pomocí citlivé radioimunoanalýzy. Bylo zjištěno, že u zdravých lidí a pacientů s jinými onemocněními jsou hladiny CEA obecně nižší. To vytvořilo zájem o tento nádorový marker a testy CEA se začaly používat. Bylo důsledně prokázáno, že vyšší hladiny CEA před léčbou jsou spojeny s horší prognózou kolorektálního karcinomu a vyšší sérové hladiny CEA během sledování souvisí s pooperační recidivou a špatnou léčebnou odpovědí během chemoterapie u pacientů s pokročilým onemocněním. Následně by se vyšetření mělo opakovat každých 3-6 měsíců po dobu 2 pooperačních let a poté jednou za 6 měsíců po dobu 5 let. Senzitivita CEA při diagnostice recidivy kolorektálního karcinomu však byla opětovně udávána pouze v rozmezí 40-70 %, což naznačuje, že CEA neusnadňuje diagnostiku recidivy u 20-30 % pacientů (26).

CEA není užitečný pro detekci asymptomatické rakoviny, jeho senzitivita a specificita není vysoká, zejména pro časná stadia onemocnění. Stejně tak hladina antigenu nemůže sama o sobě poskytnout dostatečnou diagnostickou jistotu pro potvrzení nebo vyloučení podezření na rakovinu. U některých nádorů poskytují hladiny antigenu v době diagnózy přesnější prognózu než samotné stádium, ale tato informace nevede k účinnější léčbě. Sériové měření hladin CEA po operaci u pacientů s kolorektálním karcinomem může včas odhalit recidivy, ale tímto přístupem lze zachránit jen málo životů. Vyšetření CEA tedy poskytuje přesné informace o některých aspektech rakoviny, ale jen zřídka vede k lepším výsledkům pro pacienty. Vzhledem k tomuto zjištění je CEA považován za nedostatečný, pokud je používán samostatně pro sledování, ačkoli zůstává nejlepším dostupným sérovým nádorovým markerem pro kolorektální karcinom. Proto je nutné zahrnout další doplňkové sérové markery, aby bylo možné používat hladiny CEA ke sledování recidivy karcinomu tlustého střeva (27, 28).

2.2.1.1 Struktura karcinoembryonálního antigenu

CEA je onkofetální glykoprotein, s vysokým obsahem sacharidů, který lze detekovat v krvi a v nádorových buňkách adenokarcinomů. Karcinoembryonální antigen je intracelulární adhezní molekula s poločasem rozpadu 1 až 3 dny. Na polypeptidový řetězec, který je tvořen sedmi imunoglobulinovými doménami zakotvenými na povrchu buňky fosfatidylinositolovou vazbou, jsou navázány sacharidové řetězce vazbou N-acetylglukosaminu na asparagin. Heterogenita CEA molekul v histologicky odlišných nádorech je podmíněna strukturou sacharidové složky a stupněm její glykosylace. Lidská CEA genová rodina sestává z 29 genů umístěných na chromozomu 19, z nichž 18 je aktivně transkribováno. Jejich funkční analýza je předmětem současných studií (61, 62).

2.2.1.2 Stanovení karcinoembryonálního antigenu

CEA je často volen jako biomarker, protože je snadno dostupný a levný. Měření CEA v séru je rutinním měřením prováděným u prekursorů kolorektálního karcinomu a používá se k rozlišení mezi pacienty s rakovinou a zdravými jedinci. Zvýšená koncentrace CEA přesahující 5,00 ng/ml znamená možný výskyt rakoviny. Screening CEA z krve je však invazivnější než screening pomocí odběru vzorků stolice. Odběr vyžaduje vyškolený personál. Byla vyzkoušena imunoanalýza na kuličkové bázi, která byla konstruována na základě mikročipu a byla použita ke stanovení karcinoembryonálního antigenu. Do mikrokanálu byly zavedeny polystyrenové kuličky předem potažené protilátkou proti CEA a poté byla do mikročipu zavedena sonda společně se vzorkem séra obsahujícím CEA, první protilátkou a druhou protilátkou konjugovanou s koloidním zlatem. Protilátky postupně reagovaly. Vzniklé protilátky proti antigenu byly fixovány na povrchu kuliček, které byly detekovány pomocí antigenu. Bylo dosaženo desetkrát nižšího detekčního limitu než u konvenční metody ELISA (29).

2.4.2 Sacharidový antigen 19-9

CEA zůstává hlavním nádorovým markerem u kolorektálního karcinomu. Stále více studií však hodnotí sacharidový antigen (CA 19-9) jako doplněk k CEA u diagnostiky rakoviny tlustého střeva. Doplnkový nádorový marker je nezbytný, protože 15-40 % pacientů s kolorektálním karcinomem má trvale nezvýšenou hladinu CEA. Sacharidový antigen 19-9 je glykoproteinový komplex na povrchu buněk, který byl poprvé popsán Koprowskim a spol. roce 1979. Tento antigen se vyskytuje v normálním krevním obraze v epiteliálních buňkách žlučníku, žlučových cest, slinivky břišní a žaludku. Sacharidový antigen byl používán

především pro sledování karcinomu pankreatu, nyní se používá i jako nádorový marker kolorektálního karcinomu (30).

Zvýšené předoperační hladiny CA 19-9 byly spojeny s horšími výsledky přežití u karcinomu tlustého střeva, ale existují rozporuplné výsledky, které naznačují nízkou klinickou hodnotu předoperačních hladin CA 19-9 jako prognostického faktoru. Americká společnost pro klinickou onkologii v aktualizaci doporučení pro používání nádorových markerů u karcinomu trávicího traktu z roku 2006 uvádí, že pro doporučení CA 19-9 jako markeru pro screening, diagnostiku nebo sledování léčebné odpovědi u karcinomu tlustého střeva nejsou k dispozici dostatečné údaje. Nevýhodou u markeru CA 19-9 je, že vyšší hodnoty nemusí poukazovat na přítomnost nádoru, ale na akutní chronické záněty slinivky břišní či cirhózu. Naopak u některých druhů kolorektálních karcinomů je marker CA 19-9 ve fyziologických hodnotách, což značí falešnou negativitu (31, 32, 33).

2.4.2.1 Struktura sacharidového antigenu 19-9

Jedna molekula CA 19-9 odpovídá sialylovanému pentasacharidu lakto-N-fukopentaózy II, tj. haptenu determinanty lidské Lewis A pozitivní krevní skupiny. Vyskytuje se jako glykolipid ve tkáni nebo mucin v séru. Sacharidový podíl obsahuje fukózu a sialovou kyselinu. Mucin, obsahující antigenní strukturu CA 19-9, patří k onkofetálním antigenům. Vyvíjející se plod jej syntetizuje v epiteliálních strukturách pankreatu, žlučových cest a v žaludku. Produkci CA 19-9 v nízkých množstvích je možno pozorovat i v dospělosti, především ve žlázových strukturách pankreatu, jater a bronchů. Lidé s krevní skupinou Lewis negativní netvoří determinantu CA 19-9 (59, 60).

2.4.2.2 Stanovení sacharidového antigenu 19-9

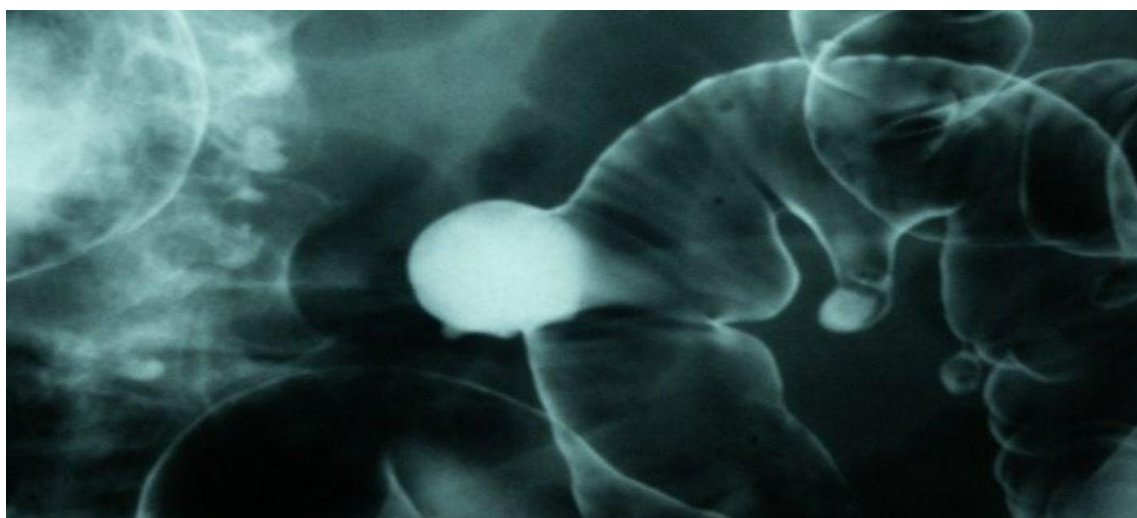
Stanovení sacharidového antigenu 19-9 je založeno na reakci antigenu s monoklonální protilátkou (NS 1116 19-9) získané imunizací lidskou linií kolorektálního karcinomu SW 1116. Je možno vyšetřovat sérum, a tekutinu benigních ovariálních cyst. Při stanovení mohou interferovat HAMA protilátky. Falešnou pozitivitu může působit rovněž kontaminace vzorku slinami, eventuálně potem. Zvýšené hodnoty nejčastěji poukazují na vzdálená metastatické ložiska v játrech (31). Tabulka číslo 3 znázorňuje fyziologické, hraniční a patologické hodnoty tumor markerů CEA a CA 19-9 v séru.

Tabulka 3: Hodnoty tumor markerů v séru. Převzato z (33).

	CEA ($\mu\text{g/l}$)	CA 19-9 (kU/l)
Fyziologická hodnota	0-3	0-30
Hraniční hodnota	3-5	30-40
Patologická hodnota	>5	> 40

2.3 Počítačová tomografie

Počítačová tomografie neboli virtuální kolonoskopie je rychlé radiografické neinvazivní zobrazovací vyšetření, které nevyžaduje sedaci a má nižší procedurální rizika ve srovnání s kolonoskopií. Kromě toho přináší výhodu dodatečného hodnocení tlustého střeva. Za nevýhody se považuje alergie na kontrastní látku, expozice záření a nutnost provedení kolonoskopie v případě pozitivního nálezu. Existující nevýhodou je riziko perforace neboli proděravění střeva, i když v menší míře než u kolonoskopie (34). Na obrázku číslo 8 můžeme vidět snímek z počítačové tomografie kolorektálního karcinomu.



Obrázek 8: Počítačová tomografie kolorektálního karcinomu. Převzato z (52).

2.4 Kolonoskopie

Ačkoli je kolonoskopie vynikajícím nástrojem k detekci a léčbě adenomů v tlustém střevě, při screeningu musí být prováděna s vysokou přesností, aby nedošlo k poškození či protržení stěny tlustého střeva. Riziko perforace a krvácení je dobře známé a může vést i ke smrtelným komplikacím. Screeningové procedury tedy musí provádět vysoce vyškolení kolonoskopisté. Pacient den před plánovanou kolonoskopií pije vyprazdňovací roztok, díky němuž se tlusté střevo vyprázdní a kolonoskopie se lékaři provádí lépe. Při kolonoskopii se vsune ohebná hadička s drobnou kamerou na konci do konečníku. Díky kameře lékař sleduje dutinu střeva. Pomocí ovladače může lékař endoskop různě otáčet a prohlédnout celé tlusté střevo. Endoskop nabízí bezbolestné odštipnutí drobného vzorku sliznice k biopsii, pomocí drobných kleští na povrchu. Při kolonoskopii se mohou provést i drobné lékařské zákroky, jako například odstranění polypů neboli polypektomii (35, 36). Na obrázku číslo 9 můžeme pozorovat schéma kolonoskopie.



Obrázek 9: Kolonoskopie. Převzato z: (49).

2.5 Sigmoidoskopie

Při flexibilní sigmoidoskopii se vyšetřuje pouze levá polovina tlustého střeva. Při tomto zákroku není nutná sedace. Pokud jsou zjištěny léze v sestupném tračníku, je nutná následná kolonoskopie, při které mohou být nalezeny léze i v vzestupném tračníku. Současná doporučení říkají, aby byla sigmoidoskopie v případě použití spojena s vysoce citlivým testem okultní krve ve stolici a aby byla opakována každých 5 let u asymptomatických jedinců bez předchozí anamnézy polypů tlustého střeva. Podobně jako u kolonoskopie patří mezi výhody sigmoidoskopie její schopnost identifikovat rakovinné i prekancerózní léze a schopnost odstranit léze v době jejich detekce. Sigmoidoskopie má také mnoho společných omezení s kolonoskopií, včetně nutnosti přípravy střeva a obav o bezpečnost. Vzhledem k tomu,

že se zákrok omezuje na distální část tlustého střeva a obvykle se nenabízí sedace, může sigmoideoskopie ve srovnání s kolonoskopií v anestezii způsobovat značné nepohodlí, přičemž velká část tlustého střeva zůstává nevyšetřena (37).

3 LÉČBA

Léčba kolorektálního karcinomu je individuální pro každého pacienta. Léčba je závislá na kompletní diagnostice, která zahrnuje především klasifikaci nádoru a celkový zdravotní stav pacienta. O léčebném postupu rozhoduje vždy onkolog nebo tým onkologů. Základními léčebnými metodami je chemoterapie, radioterapie a chirurgická léčba. Metody mohou být jakkoliv kombinovány (17).

3.1 Chemoterapie

Různé studie prokázaly, že adjuvantní neboli zajišťovací chemoterapie přináší benefit v přežití. Adjuvantní chemoterapie 5-fluorouracilem nebo kyselinou folinovou (5FU/FA) po dobu 6 měsíců po resekovaném karcinomu tlustého střeva s pozitivními uzlinami se stala standardním postupem. Stále však přetrvávají kontroverze ohledně optimálního režimu a toho, zda léčit pacienty s negativními uzlinami. Zdá se, že výsledky studie QUASAR posilují argumenty ve prospěch adjuvantní léčby karcinomu stádia II. V současné době se v adjuvanci hodnotí řada nových látek jako oxaliplatina nebo irinotekan, které vykazují aktivitu u pokročilého onemocnění. V dnešní době se používá perioperační chemoterapie Capetabin+Oxaliplatina (CAPOX). Hlavním důvodem perioperační léčby je snaha o zmenšení nádoru vlivem chemoterapie či radioterapie. Pacient dochází po třech týdnech na infuze oxaliplatiny společně s 5 % glukózou. Po infuzi dále bere Capecitabin, což je chemoterapie v tabletách, užívaná při léčbě rakoviny tlustého střeva, prsou a žaludku (38).

U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem by se dnes měl očekávat medián přežití 18-20 měsíců, zatímco ještě před několika lety to bylo 11-14 měsíců. 5FU/FA je základem léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu již více než 40 let a přináší benefit v přežití oproti podpůrné léčbě. Novější chemoterapeutika, jako je irinotekan a oxaliplatina, se nyní začínají běžně používat díky lepšímu poměru odpovědi (přibližně 50 % u dublet s obsahem 5FU/FA) a přežití. Monoterapie irinotekanem je léčbou druhé linie schválenou National Institute for Clinical Excellence, ačkoli sekvenční infuzní podávání irinotekanu 5FU/FA k infuzní aplikaci oxaliplatiny může zprostředkovat nejlepší přežití s nejmenšími vedlejšími účinky. Nejnovější výsledky kombinací chemoterapie s biologickou léčbou (bevacuzimab a cetuximab) jsou skutečně velmi slibné. Očekává se další zlepšení přežití, odpovědi a kvality života (38).

3.2 Radioterapie

Koncem 80. a v průběhu 90. let přibývalo důkazů, že doplnění výhradně chirurgické léčby karcinomu rekta o radioterapii může zlepšit prognózu pacientů. Poté, co první prospektivní studie zahájené v této fázi zveřejnily své dlouhodobé výsledky, došlo ke změně paradigmatu v léčbě lokálně pokročilého kolorektálního karcinomu. Swedish Rectal Cancer Trial byla jednou z prvních velkých studií, v níž byl zjištěn významný přínos neoadjuvantního ozařování ve srovnání se samotnou operací. Předoperační aplikací radioterapie v krátkém cyklu se významně zlepšilo celkové přežití z 30 % na 38 % a míra lokální recidivy se snížila z 26 % na 9 %. Protože se však kvalita chirurgického výkonu výrazně zlepšila, nejsou švédské údaje z doby před zlepšením kvality chirurgických výkonů použitelné v současnosti. V nizozemské studii se přidáním předoperační totální mezorektální excize k operaci zlepšila lokální recidiva z 11 % na 5 %, ale nevedla ke zlepšení přežití (39).

3.3 Chirurgická léčba

V dnešní době má chirurgie ve strategii onkologické léčby kolorektálního karcinomu zásadní postavení. Rozsah chirurgické resekce splňující onkologickou radikalitu prožívá takřka revoluční změny ve smyslu posunu k méně invazivním chirurgickým metodám. Zcela zásadní vliv na radikalitu chirurgické resekce má pochopitelně charakter a pokročilost nádorového onemocnění, které bývá schematicky zohledněno ve všeobecně uznávaných klasifikačních systémech. Tato schémata jsou pak nejen důležitým vodítkem terapeutického procesu, ale rovněž důležitým prognostickým faktorem (40). Následující podkapitoly se zabývají nejčastějšími chirurgickými zákroky spojené s karcinomem tlustého střeva.

3.3.1 Resekce příčného tračníku

Resekce příčného tračníku neboli příčná kolektomie vykazovala od počátku 20. století sestupnou tendenci. Na jedné straně byla resekce příčného tračníku obvykle považována za méně radikální operační výkon z důvodu nízkého počtu odebíraných lymfatických uzlin. Na druhé straně rozšíření laparoskopie usnadnilo provedení rozšířené kolektomie oproti transverzální kolektomii. Nejvýznamnějším technickým problémem při transverzální kolektomii bylo rozdělení tumor zásobujících tepen a drenážních žil, zejména široká variabilita středních kolických cév. Na základě předchozí studie, délka resekce nekorelovala s lepším pooperačním výsledkem. Chong et al., navrhli, že vhodně provedený podvaz středních cév, minimálně ve vzdálenosti 5 cm od každého okraje, je kritičtější než prodloužená délka resekce

střeva. Pozoruhodné je, že Stracci et al., prokázali, že délka menší než 20 cm byla spojena s nedostatečným počtem lymfatických uzlin a zbytečnou chemoterapií (41).

3.3.2 Levostranná hemikolektomie

Tato resekce zahrnuje odstranění příčného tračníku distálně od kmene střední artérie společně se slezinným ohbím a sestupným tračníkem až po esovitou kličku. Nezahrnuje resekci rekta a tedy podvaz dolních mezenterických cév. Indikací k tomuto výkonu jsou nádory lokalizované v oblasti slezinného ohbí a sestupného tračníku. Mezi nejčastější komplikace tohoto výkonu patří poranění sleziny a levého močovodu (42).

3.3.3 Pravostranná hemikolektomie

Tento typ resekčního výkonu zahrnuje odstranění 5–8 cm distálního tenkého střeva, pravou polovinu tračníku, jaterní ohbí a příčný tračník proximálně od střední artérie, která zůstává intaktní. Resekce je užívána pro nádory tlustého střeva a vzestupného tračníku. K nejčastějším komplikacím patří především poranění dvanáctníku, pravého močovodu a v ojedinělých případech žlučových cest. V poslední době při snaze miniinvazivních výkonů také v souvislosti s rozvojem laparoskopické chirurgie se u některých počátečních forem nádorů kolorekta prosazuje méně radikální metoda pouhé ileocekální resekce tj, chirurgický zákrok, při kterém dochází k odstranění části střeva v oblasti tenkého a tlustého střeva, s odpovídajícím rozsahem lymfadenektomie (41).

3.4 Výsledky operační léčby

Resekční výkon je v časném pooperačním období komplikován u přibližně 15–20 % nemocných. Obávanou je zejména dehiscence střevní anastomózy, tj. stav, kdy dochází k netěsnosti spojky střeva. Následně může stolice volně vytékat do dutiny břišní, jejíž incidence je vyšší u starších, malnutričních nemocných. U nemocných s nízkou resekci rekta dosahuje až 9–10 % s poměrně vysokou mortalitou. Doporučované provedení pojistné dočasné ileostomie snižuje procento dehiscencí, ale významně snižuje mortalitu této komplikace. Délka přežívání u nemocných s kolorektálním karcinomem závisí na stanoveném stádiu onemocnění. Pětileté přežívání po radikální resekci je uváděno následovně: stádium I–85–95 %, stádium II – 60–80 %, stádium III – 30–60 %, stádium IV (M1) – medián přežívání je 24 měsíců (43).

3.5 Paliativní péče

Paliativní péče je přístup, který usiluje o zlepšení kvality života pacientů, kteří čelí problémům spojeným s život ohrožujícím onemocněním. Včasným rozpoznáním, kvalifikovaným zhodnocením a léčbou bolesti a ostatních tělesných, psychosociálních a duchovních problémů se snaží předcházet a mírnit utrpení těchto nemocných a jejich rodin. Navzdory významným pokrokům v léčbě nádorových onemocnění v posledních desetiletích se pacienti s nádorovým onemocněním stále potýkají s významnou morbiditou a mortalitou. Kromě zátěže způsobené fyzickými symptomy mají tito pacienti často i další neuspokojené potřeby podpůrné péče, jako je psychické strádání a potřeba zdravotních informací a plánování péče. Tato potřeba podpůrné péče je umocněna zjištěním, že výskyt nádorových onemocnění celosvětově stoupá spolu se stárnutím populace a že mnoho pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním žije déle s nevléčitelným onemocněním díky účinnější léčbě nádorových onemocnění. Tradičně hráli ústřední roli v poskytování podpůrné péče onkologové. Onkologové, kteří pracují v první linii onkologické péče, se vždy podílejí na paliativní léčbě symptomů spojených s nádorovým onemocněním, zvládnání vedlejších účinků léčby, diskutují o prognóze, zprostředkovávají rozhovory o konci života a doporučují pacientům jiné odborníky. V naší republice se paliativní medicína rozvinula po roce 1989. Paliativní medicína ve skutečnosti nepřichází s ničím převratně novým. Pouze se snaží uvést do praxe péči, která by přiměřeně odpovídala komplexním potřebám vážně nemocného člověka. Paliativní a hospicová péče představují dobrou klinickou praxi v situaci pokročilého onemocnění (50, 51).

4 PREVENCE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Epidemiologické studie a studie na laboratorních zvířatech prokázaly souvislost mezi různými nutričními faktory a etiologií kolorektálního karcinomu. Studie v oblasti genetické epidemiologie a molekulární biologie ukázaly, že dědičné genetické vlastnosti a faktory rovněž hrají důležitou roli v kolorektální karcinogenezi. Vzájemné působení genetických a nutričních faktorů tedy může tvořit základ pro vznik karcinomu tlustého střeva. Zdá se, že výživové faktory, které podporují karcinogenní proces v tlustém střevě, jsou přebytečné tuky, nadbytek kalorií, vláknina, vápník, selen a různé vitaminy. Strategie primární prevence kolorektálního karcinomu by se proto měly zaměřit na všechny skupiny obyvatel, které jsou ohroženy z důvodu dietních a dědičných predispozic (44).

4.1 Primární prevence

Hlavním cílem primární prevence je snížit incidenci kolorektálních nádorů, a to redukcí či eliminací rizikových faktorů, které mají prokazatelný a přímý vliv na vznik malignit. Mezi faktory, které zvyšují riziko vzniku rakoviny tlustého střeva, patří nevhodné stravovací návyky a nezdravý životní styl. Do této skupiny rizikových faktorů můžeme zařadit stravu s malým podílem čerstvého ovoce, zeleniny a vysokým podílem živočišných tuků, obezitu, kouření, snížení fyzické aktivity nebo konzumaci uzenin a alkoholu. Asi v 80 % případů se na vzniku kolorektálního karcinomu podílí jak způsob života, tak i stravovací návyky. Primární prevence je zaměřena na realizaci celoplošných programů, které jsou zaměřeny na změnu životního stylu populace. Mezi zásady snižující riziko vzniku kolorektálního karcinomu patří zvýšení podílu vlákniny ve stravě, omezení podílu živočišných tuků ve stravě, malá spotřeba červeného masa, omezení konzumace alkoholu, nekuřáctví, udržování ideální váhy, zavedení režimu pravidelné stolice. Řada studií prokázala vliv podávání kyseliny acetylsalicylové nebo nesteroidních antiflogistik, což jsou léky na tlumení bolesti, na snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu. Užívání hormonální antikoncepce snižuje riziko rakoviny tlustého střeva přibližně o polovinu a tento efekt přetrvává až 10 let po vysazení léčby (45).

4.2 Sekundární prevence

Na rozdíl od jiných druhů rakoviny se kolorektální karcinom ve většině případů vyvíjí velmi pomalu v průběhu mnoha let. Proto se nabízí velké možnosti sekundární prevence rakoviny tlustého střeva. V České republice funguje od roku 2009 screeningový program kolorektálního

karcinomu. V rámci tohoto programu jsou ženy a muži nad 50 let zváni na preventivní prohlídky, které spočívají v kolonoskopii nebo se provádí test na okultní krvácení ve stolici. V období mezi 50. a 54. rokem života je ideální provádět test na okultní krvácení do stolice každoročně, od 55 let výše pak ve dvouletém intervalu. Veškerá vyšetření, která spadají do screeningového programu jsou hrazená zdravotní pojišťovnou a účast v programu není povinná. Mezi sekundární prevenci dále patří sigmoideoskopie, kapslová endoskopie, nebo počítačová tomografie (46, 47).

4.3 Terciální prevence

Úkolem terciální prevence je především sledování pacientů s vyléčeným karcinomem tlustého střeva, s cílem včas odhalit recidivu neboli návrat nemoci, která již byla vyléčena, nebo relaps, což znamená opětovné objevení příznaků rakoviny tlustého střeva, která již byla v klidovém stadiu. K zajištění terciální prevence významně přispívá dispenzární péče. Dispenzární péče zahrnuje pravidelné kontroly a vyšetření u ošetřujícího onkologa. Pokud diagnóza neurčí jinak, pacient dochází minimálně jednou ročně na prohlídku (48).

5 KAZUISTIKY

V dalších podkapitolách uvádíme kazuistiky, které jsme čerpaly od dvou pacientek, léčených s karcinomem tlustého střeva. První pacientkou je žena ve věku 49 let s kolorektálním karcinomem v esovité kličce (53), druhou pacientkou je 74letá žena, která se léčila s pravostranným karcinomem tlustého střeva (54).

5.1 Pacientka s karcinomem v esovité kličce

Onkologickou pacientkou se stala žena ve věku 49 let. Tato žena nekouří, alkohol pije příležitostně, ráda sportuje a snaží se žít zdravě. Půl roku před stanovením diagnózy začala mít křeče v břiše, spíše na levé straně. Dalším příznakem byla viditelná krev ve stolici a potíže při vyprazdňování. Pacientka žádné jiné časté příznaky jako je anémie, ztráta hmotnosti či nechutenství neměla. Při kolonoskopickém vyšetření bylo zjištěno, že ve 22–25 cm střeva se nachází koncentrická exulcerovaná stenóza, která nebyla prostupná pro endoskop. Koncentrická exulcerovaná stenóza znamená soustředné zúžení tlustého střeva vlivem nádoru. Díky tomuto útvaru nebylo možné vyšetřit kolonoskopicky celé střevo, ale byla provedena biopsie a následně byl vzorek poslán na histologické vyšetření.

Histologie odhalila, že se jedná o středně diferencovaný adenokarcinom střeva. Pacientka byla dále poslána na počítačovou tomografii břicha a hrudníku. Pomocí počítačové tomografie byl odhalen karcinom tlustého střeva v esovité kličce s velikostí 3 cm a vzdálená metastáze v játrech o velikosti 3–5 cm. Klasifikace nádoru byla určena na T3 N0 M1, tedy primární nádor pronikající do subserózy nebo do perikolických tkání bez peritoneálního (pobřišního) krytu. Mízní uzliny nebyly zasaženy a objevuje se vzdálená metastáze, jedná se o IV. stádium rakoviny. Vyšetření krevního obrazu bylo v normě, tumor markery měly hodnoty v normě. U CEA byla hodnota 2 µg/l a CA 19–9 4,5 kU/l.

Na základě předchozích výsledků byla žena poslána na onkologii, kde onkolog navrhl plán léčby. Kvůli metastázi na játrech byla zvolena perioperační chemoterapie CAPOX. Pacientce po chemoterapii nevypadaly vlasy a jako nežádoucí účinky uvádí bolest až křeče v ústech při jídle, pachuť železa v ústech a křeče při kontaktu s chladem. Po třech měsících léčby bylo provedeno kontrolní vyšetření pomocí počítačové tomografie, zjistilo se, že v játrech se nejedná o metastázi, ale o hemangiom, což je nezhoubný nádor krevních cév. Díky tomuto zjištění byla pacientce upravena diagnóza na III. stádium. Dále byly podány ještě tři infuze oxaliplatinu a pacientka podstoupila resekci esovité kličky a nízkou přední resekci rekta.

Operace proběhla bez komplikací a po operačním vyšetření bylo rozhodnuto, že není potřeba zajišťovací léčba. Provedlo se i genetické vyšetření, protože pacientka má dvě dcery. Genetické vyšetření vyšlo bez průkazu dědičné formy této nemoci. Pacientka bude již do konce svého života navštěvovat onkologii, aby se její zdravotní stav sledoval v rámci terciální prevence. Sama pacientka říká, že zjištění takové diagnózy je psychicky náročné. Tvrdí, že léčbu zvládla především díky podpoře její rodiny, která se jí snažila neustále pozitivně motivovat. Dále jí onkolog doporučil procházky kvůli psychickému zdraví a duševní pohodě. Závěrem můžeme konstatovat, že i přes vyšší stádium nemoci byla léčba úspěšná a pacientka se vrátila k běžnému životu bez potíží.

Na obrázku číslo 10 můžeme vidět ambulantní zprávu z onkologie po léčbě kolorektálního karcinomu. Zpráva je z kontroly po roce od ukončení léčby. Vyšetření krve je u všech parametrů v normě, kromě P_Cholesterolu, který je lehce zvýšený. Fyziologická hodnota cholesterolu je do 5,2 mmol/l, pacientka má 5,42 mmol/l. Hodnota karcinoembryonálního antigenu je 1,7 µg/l a sacharidového antigenu 19-9 je 4,5 kU/l, což znamená, že se jedná o fyziologické hodnoty. Zbytek zprávy se zabývá diagnózou, která je shrnutá i v kazuistice.

Lab. vyšetření: 03.03.23: P_Natrium: 139 mmol/l, P_Kalium: 3.8 mmol/l, P_Chloridy: 106 mmol/l, P_Kalcium: 2.31 mmol/l, P_Bilirubin celkový: 6 µmol/l, P_AST: 0.33 µkat/l, P_ALT: 0.22 µkat/l, P_GGT: 0.19 µkat/l, P_ALP: 1.09 µkat/l, P_Laktátdehydrogenáza: 2.54 µkat/l, P_Kreatinin: 62 µmol/l, vv_eGF z kreatininu: 1.68 ml/s/1.73m², P_Urea: 5.1 mmol/l, P_Kyselina močová: 137 µmol/l, P_Glukóza: 5.2 mmol/l, P_Cholesterol: 5.42 mmol/l, P_Triacylglyceroly: 1.18 mmol/l, P_Cholesterol HDL: 2.00 mmol/l, Vv_non-HDL cholesterol: 3.4 mmol/l, P_Cholesterol LDL: 3.03 mmol/l, P_Albumin: 43 g/l, P_Celková bílkovina: 73 g/l, P_Hemoglobin volný: 30 mg/l, B_Erytrocyty: 4.320 10¹²/l, B_Leukocyty: 7.090 10⁹/l, B_Hemoglobin: 129 g/l, B_Hematokrit: 0.382, B_Trombocyty: 229 10⁹/l, B_Stř. objem erytr.(MCV): 88.4 fl, B_Stř.hmot. Hb v ery(MCH): 29.9 pg, B_Stř.konc.Hb v ery(MCHC): 338 g/l, B_RDW: 13.6 %, B_MPV: 10.7 fl, B_Neutrofilů: 0.589 -, B_Eosinofilů: 0.014 -, B_Basofilů: 0.007 -, B_Monocyty: 0.075 -, B_Lymfocyty: 0.315 -, B_Neutrofilů počet: 4.180 10⁹/l, B_Eozinofilů počet: 0.100 10⁹/l, B_Bazofilů počet: 0.050 10⁹/l, B_Monocyty počet: 0.530 10⁹/l, B_Lymfocyty počet: 2.230 10⁹/l, B_Nezralé granulocyty: 0.3 %, B_Nezralé granulo. počet: 0.020 10⁹/l, B_NRBC: 0.000 /100 Leuko, B_NRBC počet: 0.000 10⁹/l, S_CEA: 1.7 ug/l, S_CA 19-9: 4.5 kU/l, S_25-hydroxyvitamin D: 34.0 nmol/l.

Závěr:

Adenoca rektosigmoidea ve 22cm, cT3 cN0 M0 (původně uvažována meta jater - nepotvrzeno) dg. 5/2021
histol. verif, mt-RAS, wt- BRAF, MMR bez defektu, NTRK negat
- neoadjuvantní chemoterapie CAPOX, 1. cyklus od 21.5.2021, NUL: neutropenie G1, efekt mírná regrese po
3. cyklu, celkem 6 cyklů, poslední 9/2021
18.10.2021 resekce sigmatu a nízké přední resekci rekta

Obrázek 10: Lékařská zpráva po ukončení léčby. P - vyšetření bylo provedeno z plazmy, B- plná krev, S- sérum. AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, GGT– gama – glutamyltransferáza, ALP- alkalická fosfatáza, GF-glomerulární filtrace, HDL-lipoprotein o vysoké hustotě, LDL- lipoprotein o nízké hustotě, RDW- Objemová variabilita erytrocytů, MPV- střední objem trombocytů, NRBC- počet normoblastů, CEA- karcinoembryonální antigen, CA 19-9- sacharidový antigen 19-9. Diagnóza cT3 – nádor proniká do subserózy nebo do perikolických tkání bez peritoneálního (pobřišního) krytu, N0 – nebyly zasaženy regionální uzliny a M0 – nebyly přítomny vzdálené metastáze. RAS- *Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog*, BRAF – *V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B*, MMR – chybné párování, NTRK – neurotrofni receptorová kináza, CAPOX – Capecitabin + oxaliplatin. Převzato z (53).

5.2 Pacientka s pravostranným karcinomem

Druhá kazuistika se zabývá pravostranným kolorektálním karcinomem u 74leté ženy (54). Tato pacientka je matkou ženy z první kazuistiky.

Prvním příznakem, naznačujícím, že se jedná o kolorektální karcinom byla bolest břicha, která přicházela v nepravidelných křečích. Dalším příznakem bylo silné, neustupující krvácení z konečníku po vykonání potřeby. Žena byla převezena do nemocnice, kde byla provedena vyšetření. U pacientky byla provedena kolonoskopie, pouze do 30 cm střeva, kde byla známka krvácení bez viditelného zdroje. Hodnota CEA byla v normě s hodnotou 2,9 $\mu\text{l/l}$ a Ca 19–9 bylo s hodnotou 37,3 kU/l bráno jako hraniční hodnota. Počítačová tomografie odhalila adenokarcinom nacházející se ve vzestupném tračníku. Diagnóza byla určena na T3 N2 M0, tedy primární nádor pronikající do subserózy nebo do perikolických tkání bez peritoneálního (pobřišního) krytu, byly zasaženy více než tři regionální uzliny a neobjevují se vzdálené metastázy, jedná se o III. stádium rakoviny tlustého střeva.

Pacientka před nástupem na onkologickou léčbu podstoupila pravostrannou hemikolektomii, proto se ke klasifikaci nádoru přidal údaj R0, což znamená, že nádor byl celý odstraněn. Onkolog se rozhodl pro zajišťovací chemoterapii. Pacientce byla naordinována infuze oxaliplatinu ve čtyřech cyklech. Po infuzi brala chemoterapii Capecitabin v tabletách. Psychický stav pacientky nebyl dobrý, ošetřující onkolog nabízel pomoc psychologa, kterého však odmítla. Po čtyřech chemoterapiích byla léčba úspěšně ukončena. Pacientka však nevěřila, že se vyléčila, její psychický stav se nelepšil a měla deprese. Po třech měsících od ukončení léčby bylo provedeno kontrolní vyšetření pomocí počítačové tomografie, kde byly zjištěny mnohočetné metastázy v játrech a v plicích.

U pacientky neměla cenu žádná další léčba, a proto byla poslána do paliativní ambulance, kde byl hlavní cíl udržet ženu co nejdéle při životě a v co nejlepší kvalitě života. Pacientce byly aplikovány fentanylové náplasti, podával se metamizol proti bolesti. Necelé dva měsíce po absolvování počítačové tomografie žena zemřela. Zde můžeme pozorovat, jak je pozitivní myšlení v léčbě rakoviny důležité. V tabulce číslo 3 je uvedeno porovnání hodnot vyšetření krve ze začátku léčby a vyšetření krve po zjištění metastáz.

Tabulka 4: Hodnoty vyšetřovaných parametrů na začátku a na konci léčby. Převzato z (54).

Vyšetřované parametry	Začátek léčby	Konec léčby
Celkový bilirubin	6 $\mu\text{mol/l}$	90 $\mu\text{mol/l}$
Aspartátaminotransferáza (AST)	0,32 $\mu\text{kat/l}$	4,04 $\mu\text{kat/l}$
Alaninaminotransferáza (ALT)	0,28 $\mu\text{kat/l}$	2,28 $\mu\text{kat/l}$
Gama – glutamyltransferáza (GGT)	0,48 $\mu\text{kat/l}$	12 $\mu\text{kat/l}$
CEA	2,9 $\mu\text{g/l}$	-
CA 19-9	37,3 KU/l	-

Vyšetření krve na počátku léčby je v normě, po ukončení léčby jsou hodnoty daleko vyšší. Důvodem jsou metastázy v játrech. Můžeme pozorovat velký nárůst celkového bilirubinu. Fyziologická hodnota je do 17 $\mu\text{mol/l}$. Dále můžeme vidět zvýšené hodnoty enzymů, jako jsou aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransferáza (ALT), Gama – glutamyltransferáza (GGT).

Vyšetření tumor markerů bylo provedeno pouze na začátku léčby, protože po zjištění metastatických ložisek pomocí CT nebylo nutné vyšetřovat CEA a CA 19-9. Pacientka byla ke konci života žlutá, důvodem bylo selhávání jater z důvodu mnohočetných metastáz na játrech.

ZÁVĚR

Kolorektální karcinom je smrtelné onemocnění, pokud není odhaleno včas. Prevence je jedna z nejdůležitějších věcí, co se kolorektálního karcinomu týče. Primární prevence záleží na každém z nás. Lékaři v České republice vypracovali velmi kvalitní systém sekundární prevence rakoviny tlustého střeva. Léčba pacientů s onkologickým onemocněním je individuální a často velmi komplikovaná.

Hlavním cílem bakalářské práce bylo zaměřit se na diagnostiku kolorektálního karcinomu. Díky pokrokům v medicíně je v dnešní době rakovina tlustého střeva snadno diagnostikovatelná. Nejčastější metodou pro diagnostiku rakoviny tlustého střeva je kolonoskopie a počítačová tomografie. Dalším důležitým diagnostickým parametrem jsou tumor markery karcinoembryonální antigen a sacharidový antigen 19-9. V závěru své práce jsem shrnula léčbu a prevenci kolorektálního karcinomu. Zaměřila jsem se na kazuistiky léčby rakoviny tlustého střeva, protože jsem se s touto diagnózou setkala u blízkých rodinných příslušníků. U kazuistik jsme mohli pozorovat, jaký je rozdíl mezi pacientem, který svou diagnózu přijme a bojuje, aby se vyléčil a pacientem, který to od zjištění diagnózy vzdá i přesto, že má výbornou prognózu. Dalším důležitým poznatkem, který jsem zjistila je, že pacienti, kteří mají během léčby podporu svých blízkých, léčbu zvládají lépe než lidé, kteří jsou na léčbu sami.

ZDROJE

1. Mármol I., Sánchez-de-Diego C., Pradilla Dieste A., Cerrada E., et al. *Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer*. Int J Mol Sci. 2017;18(1):197. Published 2017 Jan 19. doi:10.3390/ijms18010197.
2. Diviš P., Divišová K., Katolická J., Rotnágová S. *Kolorektální karcinom – současný pohled na diagnostiku a léčbu [online]*. 2016; 13(1), 34-38 [cit. 2023-03-23]. Dostupné z: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2016/01/07.pdf>.
3. *Nádory tlustého střeva a konečníku. Masarykův onkologický ústav [online]*. [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-tlusteho-streva-a-konecniku/t1451>.
4. *Rakovina tlustého střeva a konečníku [online]*. [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.medimerck.cz/cz/home/oncology/colon-cancer.html>.
5. *Trávení, trávicí ústrojí, tlusté střevo*. Institut Galenus [online]. [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.galenus.cz/clanky/traveni/traveni-tluste-strevo>.
6. Krejčí D, Pehalová L, Talábová A, Pokorová K, et al., *Novotvary 2018 ČR*. Uzis [online]. 2018 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
7. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, Koptíková J, et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]*. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2023-3-29]. Dostupný z: <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>.
8. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: rizikové faktory a příznaky*. Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2023 [cit. 2023-03-12]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1308-rakovina-tlusteho-streva-a-konecniku-rizikove-faktory-a-priznaky>.
9. Strum W. B. *Colorectal Adenomas*. *The New England journal of medicine [online]*. United States: Massachusetts Medical Society, 2016, 374(11), 1065-1075 [cit. 2023-03-07]. ISSN 0028-4793.
10. Becker H., Hohenberger W., Junginger T., Scheag P., *Chirurgická onkologie* .1. vyd. Praha: Grada publishing, 2005. ISBN 80-247-0720-9.
11. Thanikachalam K., Khan G., *Colorectal Cancer and Nutrition*. Nutrients. 2019;11(1):164. Published 2019 Jan 14. doi:10.3390/nu11010164.
12. *O nádorech tlustého střeva a konečníku [online]*. [cit. 2023-03-15]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>.
13. Majumdar S., Fletcher R., Evans A., *How does colorectal cancer present? symptoms, duration, and clues to location*, The American Journal of Gastroenterology, Volume 94, Issue 10, 1999, Pages 3039-3045, ISSN 0002-9270, Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0002-9270\(99\)00510-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(99)00510-9).
14. Yang J., Du X. L., Li S. T. et al. *Characteristics of differently located colorectal cancers support proximal and distal classification: a population-based study of 57,847 patients*. PLoS One 2016 Dec 9; 11 (12): e0167540.
15. *Světový den je zaměřen na prevenci rakoviny střeva a konečníku [online]*. 29.1.2013 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.florence.cz/zpravodajstvi/aktuality/svetovy-den-je-zameren-na-prevenci-rakoviny-streva-a-konecniku/>.

16. *Kolorektální karcinom (karcinom tlustého střeva a konečníku) [online]*. [cit. 2023-03-15]. Dostupné z: https://www.lf.upol.cz/fileadmin/userdata/LF/hippokratuv_dum/obory/Interna_Gastro/Karcinom_tlusteho_streva_1_01.pdf.
17. Abrahámová J., Boublíková L., Kordíková D. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*. 1.vydání, Praha: Státní zdravotní ústav, 2004, str. 8.
18. Hoch, J. *Návrh standardu chirurgické léčby kolorektálního karcinomu*. Loket - bulletin České spol. hepato-pankreato-biliární chirurgie, 2005. ročník 13, č.2. Retrieved 16.3.2007.
19. Issa, I. A., & Noureddine, M. (2017). *Colorectal cancer screening: An updated review of the available options*. World journal of gastroenterology, 23(28), 5086–5096.
20. Yang C., Yen M., Kiu K., Chen Y., Chang T. *Outcomes of right-sided and left-sided colon cancer after curative resection*. Sci Rep. 2022;12(1):11323. Published 2022 Jul 5. doi:10.1038/s41598-022-15571-2.
21. Yang J., Du XL., Li ST., Wang BY., et al. *Characteristics of Differently Located Colorectal Cancers Support Proximal and Distal Classification: A Population-Based Study of 57,847 Patients*. PLoS One. 2016 Dec 9;11(12):e0167540. doi: 10.1371/journal.pone.0167540.
22. Medical Advisory Secretariat (2009). *Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis*. Ontario health technology assessment series, 9(10), 1–40.
23. Jablonská M. a kol. *Kolorektální karcinom: časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2000. ISBN 80 – 7169 – 777 – X.
24. Li L., Xing S., Wu M., et al. *Fecal CEA Has an Advantage in the Diagnosis of Colorectal Cancer at Early Stage*. Cancer Control. 2021;28. doi:10.1177/107327482111048292.
25. Zygulska AL., Pierzchalski P., *Novel Diagnostic Biomarkers in Colorectal Cancer*. Int J Mol Sci. 2022;23(2):852. Published 2022 Jan 13. doi:10.3390/ijms23020852.
26. Lee O., Minjung K., Jeong-hwan L., et al. *Carbohydrate antigen 19-9 plus carcinoembryonic antigen for prognosis in colorectal cancer: An observational study*. *Colorectal disease [online]*. England: Wiley Subscription Services, 2023, 25(2), 272-281 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1462-8910.
27. Hadi A., Zarei R., Norooz M., Najjari K., et al. *Predicting rectal tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy using plasma levels of carcinoembryonic antigen (CEA): Results from a tertiary center in Iran*, Journal of Taibah University Medical Sciences, Volume 17, Issue 6, 2022, Pages 943-949, ISSN 1658-3612. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2022.06.009>.
28. Hammarström S. *The carcinoembryonic antigen (CEA) family structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues*, Seminars in Cancer Biology, Volume 9, Issue 2, 1999, Pages 67-81, ISSN 1044-579X. Dostupné z: <https://doi.org/10.1006/scbi.1998.0119>.
29. Kiichi S., Tokeshi M., Kimura H., Kitamori T. *Determination of Carcinoembryonic Antigen in Human Sera by Integrated Bead-Bed Immunoassay in a Microchip for Cancer Diagnosis [online]*. [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/ac000991z>.
30. Pavai S, Yap SF. The clinical significance of elevated levels of serum CA 19-9. *Med J Malaysia*. 2003;58(5):667-672.

31. Lee T., Teng TZJ., Shelat VG. *Carbohydrate antigen 19-9 - tumor marker: Past, present, and future. World J Gastrointest Surg.* 2020;12(12):468-490. doi:10.4240/wjgs.v12.i12.468.
32. Nekulová M., Šimíčková M. *Antigen CA 19-9 v séru [online].* [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: http://www.nspka.cz/NSPKA_prirucky/2015/laboratorni_prirucka_OKBH_orlova/HVEZDAAAYU.htm.
33. Štefánek J. *CA 19-9 marker [online].* [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/ca-19-9-marker>.
34. *Colorectal cancer screening: An updated review of the available options.* Baishideng Publishing Group [online]. The Author [cit. 11.03.2023]. Dostupné z: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i28/5086.htm>.
35. Hulcrantz R. (2021). *Aspects of colorectal cancer screening, methods, age and gender.* Journal of internal medicine, 289(4), 493–507, <https://doi.org/10.1111/joim.13171>.
36. Štefánek J. *Kolonoskopie [online].* 2011 [cit. 2023-03-15]. Dostupné z: <https://www.stefajir.cz/kolonoskopie>.
37. Simon K. (2016). *Colorectal cancer development and advances in screening.* Clinical interventions in aging, 11, 967–976.
38. Goyle S., Maraveyas A. *Chemotherapy for colorectal cancer.* Dig Surg. 2005;22(6):401-414. doi:10.1159/000091441.
39. Häfner MF., Debus J. *Radiotherapy for Colorectal Cancer: Current Standards and Future Perspectives.* Visc Med. 2016;32(3):172-177. doi:10.1159/000446486.
40. Penka I, Kala Z. *Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu.* Www.onkologiecs.cz [online]. 2008; 2(1) [cit. 2023-03-15]. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2008/01/03.pdf>.
41. Li C., Wang Q., Jiang KW. *What is the best surgical procedure of transverse colon cancer? An evidence map and minireview.* World J Gastrointest Oncol. 2021;13(5):391-399. doi:10.4251/wjgo.v13.i5.391.
42. Ryska M., Langr D. *Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu [online].* 2013; 7(4), 179-182 [cit. 2023-03-18]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/04/05.pdf>.
43. Shike M., Winawer SJ., Greenwald PH., Bloch A., at al. *Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer.* Bull World Health Organ. 1990;68(3):377-85. PMID: 2203551; PMCID: PMC2393072.
44. Brabcová I., Kyselová M., Machová A. *Prevence kolorektálního karcinomu [online].* 2009; 3(5), 316- 318 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/05/11.pdf>.
45. Brenner H., Chen C. *The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention.* Br J Cancer. 2018;119(7):785-792. doi:10.1038/s41416-018-0264-x.
46. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: screeningový program [online].* [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/325-rakovina-tlusteho-streva-a-konecniku-screeningovy-program>.

47. Dvořáčková B. *Co potřebujete vědět o významu prevence v onkologii [online]*. 2002 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/3757.pdf/s-6b7646204f01?_ts=1669116462.
48. Chrastina J. *Principy testů určených k detekci okultního krvácení do stolice a jejich charakteristika [online]*. 2009; 11(4), 193–196 [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2009/04/14.pdf>.
49. *Kolonoskopie [online]*. [cit. 2023-03-29]. Dostupné z: <https://endogastro.cz/kolonoskopie/>.
50. Vorlíček J., Sláma O. *Paliativní medicína – historie a současnost [online]*. [cit. 2023-04-07]. Dostupné z: <https://www.sanquis.cz/index2.php?linkID=art345>.
51. Hui D., Hannon BL., Zimmermann C, Bruera E. *Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):356-376. doi:10.3322/caac.21490.
52. Štěpán R. *Karcinom tlustého střeva [online]*. 10.1. 2015 [cit. 2023-04-10]. Dostupné z: <https://www.plnezdravi.cz/karcinom-tlusteho-streva/>.
53. Kříž Z. 2023. Chirurgie, II. chirurgická klinika fakultní nemocnice u sv. Anny Brno. Osobní konzultace [cit. 2023-04-10].
54. Kříž Z. 2023. Chirurgie, II. chirurgická klinika fakultní nemocnice u sv. Anny Brno. Osobní konzultace [cit. 2023-05-10].
55. Suhail Y., Cain MP., Vanaja K., et al. *Systems Biology of Cancer Metastasis. Cell Syst.* 2019;9(2):109-127. doi:10.1016/j.cels.2019.07.003.
56. Robinson JR., Newcomb PA., Hardikar S., Cohen SA., Phipps AI. *Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis. Cancer Epidemiol.* 2017;48:92-95. doi:10.1016/j.canep.2017.04.003.
57. Engstrand J., Nilsson H., Strömberg C., Jonas E., Freedman J. *Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. BMC Cancer.* 2018;18(1):78. Published 2018 Jan 15. doi:10.1186/s12885-017-3925-x.
58. *Chirurgie jaterních metastáz [online]*. 2013 [cit. 2023-05-15]. Dostupné z: <https://www.chirurgietn.cz/sluzby/ordinacni-hodiny/chirurgie-jaternich-metastaz/>.
59. Hanisch FG., Uhlenbruck G., Dienst C. *Structure of tumor-associated carbohydrate antigen Ca 19-9 on human seminal-plasma glycoproteins from healthy donors. Eur J Biochem.* 1984;144(3):467-473. doi:10.1111/j.1432-1033.1984.tb08489.x.
60. Kašpraková V., *List Laboratorní příručky: CA 19-9 [online]*. 19.03.2020 [cit. 2023-06-04]. Dostupné z: <https://data.labin.cz/lp/sop/inf04959.htm>.
61. von Kleist S.: *Introduction to the CEA family. Int.J.Biol. Marker*, 7, 1992, 132-136.
62. Lakemeyer L., Sander S., Wittau M., Henne-Bruns D., Kornmann M., et al. *Diagnostic and Prognostic Value of CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. Diseases.* 2021;9(1):21. Published 2021 Mar 17. doi:10.3390/diseases9010021 .
63. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. *Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15065. Published 2015 Nov 5. doi:10.1038/nrdp.2015.65.
64. Benedict M., Galvao Neto A., Zhang X. *Interval colorectal carcinoma: An unsolved debate. World J Gastroenterol.* 2015 Dec 7;21(45):12735-41. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12735. PMID: 26668498; PMCID: PMC4671029.

65. Fleming M., Ravula S., Tatischev SF., Wang HL. *Colorectal carcinoma: Pathologic aspects.* J Gastrointest Oncol. 2012 Sep;3(3):153-73. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030. PMID: 22943008; PMCID: PMC3418538.