
**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

DISERTAČNÍ PRÁCE

**Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Doktorský studijní program
Vnitřní nemoci**

**Identifikace rizikových faktorů a optimalizace dispenzární péče u nemocných po
resekci kolorektálního karcinomu a jejich rodin**

**The identification of the risk factors and optimization of the follow-up of colorectal
cancer patients and their families**

MUDr. Petr Víték

Školitel: prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.

Hradec Králové, 19. 1. 2012

Obhajoba dne:.....
(doplň studijní odd.)

Doktorand:	MUDr. Petr Vítek
Pracoviště:	Subkatedra gastroenterologie Lékařské fakulty UK, Hradec Králové Beskydské Gastrocentrum, Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku
Typ doktorského studia:	kombinované
Studijní program:	vnitřní nemoci
Téma disertační práce:	Identifikace rizikových faktorů a optimalizace dispenzární péče u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu a jejich rodin
Školitel:	prof. MUDr. Jan Bureš, CSc. 2. interní klinika Lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové Subkatedra gastroenterologie Lékařské fakulty UK, Hradec Králové
Zahájení práce:	říjen 2005
Ukončení práce:	leden 2012

Prohlášení autora

Prohlášení:

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy v Praze.

Hradec Králové, 19. 1. 2012

.

Poděkování

Úvodem bych chtěl poděkovat následujícím lidem:

Svému školiteli prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. za neocenitelné rady a vynikající metodické vedení v průběhu přípravy i realizace této práce.

MUDr. Ivaně Kajzlíkové za velkou pomoc se statistickým zpracováním výsledků a za její vyjímečnou obětavost v péči o nemocné s kolorektálním karcinomem a jejich rodiny.

MUDr. Ondřeji Urbanovi, PhD za skvělou spolupráci na řadě společných odborných projektů.

Svým spolupracovníkům, současným i minulým, se kterými mohu působit jako lékař.

Svým pacientům, kteří mi ukázali úskalí praktické aplikace teoretických znalostí v medicíně.

Své ženě Barboře, bez jejíž nekonečné tolerance a podpory by tato práce nevznikla.

Seznam použitých zkratk:

AASLD	–	American Association for Study of Liver Diseases
ACG	–	American College of Gastroenterology
AFAP	–	atenuovaná forma familiární adenomatózní polypózy
AGA	–	American Gastroenterological Association
APC	–	Adenomatous polyposis coli protein
AR	–	absolutní riziko
ASA	–	kyselina acetylsalicylová
ASGE	–	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BMI	–	body mass index
CIMP	–	CpG Island hyperMetylation Phenotype
CIS	–	chromosomální nestabilita
DALM	–	dysplasia associated lesion or mass
FAP	–	familiární adenomatózní polypóza
HNPCC	–	hereditární non-polypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom)
HRT	–	hormonální substituční postmenopauzální terapie
LOH	–	loss of heterozygosity
MMR geny	–	mismatch repair geny
NBI	–	narrow band imaging
NSA	–	nesteroidní antiflogistika
KRK	–	kolorektální karcinom
MSI	–	mikrosatelitní nestabilita
MAP	–	MYH asociovaná polypóza
MM	–	metylenová modř
OR	–	odds ratio
PPS	–	příbuzný prvního stupně nemocného s kolorektálním karcinomem
PSC	–	primární sklerozující cholangitida
RR	–	relativní riziko
iTOKS	–	imunochemický test na okultní krvácení do stolice
gTOKS	–	guajakový test na okultní krvácení do stolice

Obsah

1. Úvod	7
2. Literární přehled problematiky	8
2.1. Kolorektální kancerogeneze	8
2.2. Hereditární rizikové faktory	12
2.2.1. Familiární adenomatózní polypóza	12
2.2.2. Atenuovaná forma familiární adenomatózní polypózy	13
2.2.3. MYH asociovaná polypóza	13
2.2.4. Lynchův syndrom	14
2.2.5. Osobní a rodinná anamnéza sporadického KRK a adenomu	16
2.3. Nehereditární rizikové faktory	18
2.3.1. Onemocnění spojená s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu	18
2.3.2. Ostatní nehreditární rizikové faktory	23
2.4. Protektivní faktory	26
2.5. Metody používané k detekci kolorektálního karcinomu	31
2.6. Chromoendoskopie	36
2.7. Endoskopická klasifikace kolonických neoplazií	39
2.8. Screening kolorektálního karcinomu v ČR a ve světě	41
2.9. Sledování nemocných po resekci kolorektálního karcinomu	44
3. Vlastní práce – endoskopická část	46
3.1. Cíle endoskopické části práce	46
3.2. Soubor nemocných a metodika	47
3.3. Výsledky	50
3.4. Diskuse	56
3.5. Závěry	61
4. Vlastní práce – epidemiologická část	62
4.1. Cíle epidemiologické části práce	62
4.2. Soubor nemocných a metodika	63
4.3. Výsledky	64
4.4. Diskuse	71
4.5. Závěry	76
5. Literatura	77
6. Přílohy	92

1. Úvod

V roce 2008 byla v České republice incidence kolorektálního karcinomu 94,2/100000 mužů a 61,8/100000 u žen. V absolutních počtech bylo nově diagnostikováno 8105 nemocných a dalších 3859 na onemocnění kolorektálním karcinomem zemřelo [1].

Přes obrovský pokrok v diagnostice tohoto onemocnění a navzdory již velmi podrobnému poznání jeho molekulárně-genetické patogeneze a dědičnosti se v klinické praxi stále setkáváme s pokročilými nálezy kolorektálního karcinomu.

Částečně k zlepšení diagnostiky a prevence mohou přispět celonárodní kampaně zaměřené na pozitivní změny životního stylu a motivující k účasti ve screeningových programech. Pro jejich úspěch ve světě i v České republice je nutná podpora politiků, známých osobností i celebrit [2]. Pro lékaře je ovšem důležité vědět, u kterých nemocných uplatnit jednotlivé diagnostické metody tak, aby jejich přínos pro klinickou praxi byl maximalizován. V současnosti nelze plošně populačně aplikovat většinu vysoce specializovaných metod, mezi které patří například i klasická či elektronická chromoendoskopie. Jejich cílené použití v rizikových skupinách však může pozitivně ovlivnit osud pacienta a nádorové onemocnění včas diagnostikovat nebo mu dokonce předejít.

Kolorektální karcinom je nejvíce dědičně se vyskytujícím nádorovým onemocněním. Máme již dostatek důkazů pro to, že preventivní kolonoskopické vyšetření přímých rodinných příslušníků je součástí správné klinické praxe. Právě mezi příbuznými nemocných s kolorektálním karcinomem bychom měli o implementaci screeningových metod co nejvíce usilovat. Přesto, že se jedná o zdánlivě jednoduché opatření, klinická realita je velmi často jiná. Ve své práci jsem se částečně zaměřil i na pátrání po příčinách tohoto stavu.

Vznik kolorektálního karcinomu je vždy výsledkem interakce genomu pacienta a jeho životního stylu. Pozitivní změny životního stylu občanů jsou celospolečensky žádoucí a jejich ovlivnění je do značné míry mimo možnosti zdravotnických pracovníků. Je však pravděpodobné, že u pacientů se zvýšeným rizikem je jejich klinický význam větší než u zbytku populace a pokus o jejich ovlivnění by měl být součástí preventivně léčebné intervence. Pro to však potřebujeme znát relevantní epidemiologická data z naší populace, kterých se rovněž týká tato práce.

2. Literární přehled problematiky

2.1. Kolorektální kancerogeneze

Kolorektální karcinom (KRK) je genetická choroba, při které dochází k transformaci normální epiteliální buňky v buňku karcinomu. Na základě epidemiologických dat můžeme odhadovat, že hereditární faktory jsou samy přímo zodpovědné nejméně za 30% KRK (5% tvoří definované familiární syndromy jako familiární adenomatózní polypóza a Lynchův syndrom, zbytek tvoří takzvané nesyndromové familiární riziko), faktory vnějšího prostředí pak samy asi za 15% KRK, zbývajících 55% KRK vzniká vzájemnou interakcí hereditárních faktorů s faktory vnějšího prostředí [3].

Alterace genomu karcinomových buněk mohou být vrozené u hereditárních forem, většina je ovšem získaných a vznikají v průběhu života interakcí genomu s faktory zevního prostředí. V konceptu takzvané mnohastupňové kancerogeneze, který byl prezentován Fearonem a Vogelsteinem již v roce 1990 [4], dochází k progresivní nestabilitě genomu epiteliálních buněk a jejich transformaci v buňky maligní. V průběhu kancerogeneze dochází k poruše fyziologické apoptózy buňky uvnitř krypty kolonického epitelu, hyperproliferaci alterované kmenové buňky z baze krypty na povrch sliznice, vzniku dysplastických změn a mikroadenomu. Buňky s genetickými abnormalitami pak mají růstovou výhodu nad ostatními buňkami kolonického epitelu a postupně je nahrazují vlnami klonální expanze a selekce, dochází k růstu a progresi dysplastických změn adenomu. Kancerogeneze v adenomovém polypu vzniká pouze u 5% adenomů a její obvyklé trvání se odhaduje na 5-15 let [5]. Celková akumulace genetických abnormalit je pak spíše než jejich přesná sekvence zodpovědná za biologické chování tumoru. Během času získávají některé subklony plně maligní fenotyp se schopností invazivního růstu a tvorby metastáz.

Hypotéza, že KRK se vyvíjí z prekancerózy (adenomu) je podpořena patologickými, epidemiologickými i klinickými daty. Jedná se především o výskyt časných karcinomů v polypech, podobnou distribuci adenomů a karcinomů v kolon a především pak prokázanou redukcí incidence KRK po odstraňování adenomatózních polypů v kontrolované klinické studii The National Polyp Study [6].

Typický koncept sekvence adenom-karcinom byl v posledních letech rozšířen o alternativní sekvenci pilovitá (serrated) léze-karcinom, která připouští vznik neoplázie i z atypického hyperplastického polypu [7]. Další méně častou cestou je vznik de novo karcinomu ve sliznici tlustého střeva bez předchozího adenomového prekursoru [8]. Tato

možnost se předpokládá u části malých plochých a vkleslých neoplazií, ve kterých nelze nalézt struktury adenomu a naopak je přítomna časná submukózní invaze [9]. Chenova modelace však předpokládá možnost vzniku de novo karcinomu až u 30% KRK [10].

Hnací silou všech těchto procesů je genomová nestabilita [11], která je v současnosti již poměrně dobře prozkoumána. Proces genomové instability v sobě zahrnuje především následující změny:

1. **Aktivaci onkogenů** – ras, src, c-myc a HER2/neu, BRAF, z nichž nejdůležitější je aktivace varianty K-ras, která je přítomna u 50 % sporadických KRK a také u 50 % adenomů větších než 1cm [12]. Některé studie ukazují častější výskyt K-ras u proximálních karcinomů kolon [13].
2. **Inaktivaci tumor-supresorových genů** – APC, P53, DCC, SMAD a dalších. Z těchto je nejdůležitější mutace APC genu, ke které dochází v časných stadiích karcinogeneze. APC gen, lokalizovaný na dlouhém raménku 5.chromozómu (5q), je proto někdy přirovnáván k „hlídači“ kolorektální karcinogeneze, protože jeho produkt je regulátorem proliferace buněk [14]. Jeho inaktivace mutací vede k nekontrolovanému růstu epitelu v horní části kolonických krypt. Somatické mutace v obou jeho alelách jsou přítomny u 80% sporadických kolorektálních karcinomů. Germinální mutace APC genu pak je zodpovědná za vznik familiární adenomatózní polypózy, která je spojena se vznikem stovek až tisíců kolorektálních adenomů v druhé a třetí dekádě života a prakticky jistým následným vznikem KRK. Naproti tomu k mutaci genu p53, který se vyskytuje na krátkém raménku 17 .chromozómu (17p) dochází obvykle později v souvislosti s maligní konverzí pokročilého adenomu na karcinom [15].
3. **Postižení takzvaných DNA - mismatch repair genů (MMR)** – produkty těchto genů zajišťují opravy běžně se vyskytujících chyb během replikace DNA a tím zajišťují genomovou integritu. Nejdůležitějšími jsou hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH6 a hMLH3. U buněk, které mají defekt MMR genů dochází k akumulaci abnormalit v oblastech genomu, které obsahují krátké, opakující se sekvence nukleotidových bazí, takzvaných mikrosatelitů [11]. Germinální mutace těchto MMR genů jsou podkladem Lynchova syndromu (někdy také nazývaného jako syndrom hereditárního nepolypózního KRK).

Na základě současných znalostí uvedených genetických alterací pak můžeme rozlišit následující molekulární cesty ke vzniku kolorektálního karcinomu:

1. **Cesta chromozomální nestability (CIN)** – jedná se o nejčastější cestu, ve které je klíčovou charakteristikou vysoký výskyt delece, inzerce a ztráty heterozygotnosti (LOH) chromozomálních alel a vzniku aneuploidie buněk. Tato cesta se vyskytuje u většiny (až 80%) sporadických KRK, u kterých dochází k progresi adenom- karcinom během dlouhého období 5-10 let. Typickým dědičným příkladem je pak právě familiární adenomatózní polypóza [16].
2. **Cesta mikrosatelitní nestability (MSI)** – tato cesta je vyústěním dysfunkce zmiňovaných MMR genů. Buňky zůstávají diploidní, ovšem bodové mutace v genomu jsou lehce přenášeny během buněčné replikace. Tato cesta se může vyskytovat i sporadicky a je spojena s rychlejší progresí dysplazie a přechodu adenom- karcinom než cesta CIN [11]. Příkladem této cesty jsou KRK vzniklé v rámci Lynchova syndromu. Při tomto syndromu má jedna alela MMR genu germinální mutaci a u druhé normální (tzv. wild type) dojde k mutaci somatické.
3. **Cesta spojená s hypermetylací CpG (CIMP+)** – u této cesty dochází ke snížené expresi některých genů (například MMR, což následně vyústí v mikrosatelitní nestabilitu) bez narušení genetické sekvence mechanismem hypermetylace v jejich promotorové oblasti. Hovoříme o takzvané epigenetické alteraci genomu. Kolorektální karcinomy, které vznikají touto cestou, mají vysokou frekvenci metylace některých CpG (pár cytosin-guanin) ostrůvků a jsou proto nazývány CIMP (CpG Island hyperMetylation Phenotype) pozitivní tumory. K této cestě patří také takzvaná „serrated pathway“ kolorektální kancerogeneze. Tyto tumory vznikají z dysplastických pilovitých (serrated) lézí typicky v proximálním tračníku a představují poměrně nedávno popsanou specifickou dráhu vzniku KRK z původně hyperplastické léze [17]. U části z těchto tumorů je vysoký výskyt mikrosatelitní nestability, výrazná hypermetylace (CIMP+) a současně mutace BRAF onkogenu, při absenci K-ras mutace. Touto cestou vzniká KRK i u syndromu hyperplastické polypózy, jejíž genetický podklad však zatím nebyl stanoven a doposud ani nebyla identifikována germinální mutace [18].

Tyto molekulární cesty vzniku KRK mají klinický význam především tím, že částečně vysvětlují rozdílné chování jednotlivých fenotypů KRK a jeho prekanceróz u jednotlivých nemocných. V praxi pak konkrétní nemocní mohou vyžadovat odlišné metody a techniky sledování, různé dispenzární intervaly a současně i různou potřebnost vyšetření rodinných příslušníků [19].

Je známo, že genetická predispozice hraje roli nejméně v 30 % případů KRK [20]. Nemocní s familiárním výskytem KRK mají alteraci svého genomu, která je reprezentována příslušnými germinálními mutacemi, vzniklou již od narození, a vlivy vnějšího prostředí mohou přispět ke vzniku maligního fenotypu. U sporadických karcinomů dochází ke vzniku somatických mutací původně „zdravého“ genomu vlivem interakce vnějšího prostředí. Je tedy zjevné, že každý KRK má genetickou komponentu, která může být buď zděděná či získaná.

Rizikové faktory KRK proto můžeme schématicky rozdělit na hereditární (vyskytující se u nemocných s familiárním kolorektálním karcinomem a dědičné) a nehereditární (s dominantním vlivem především u sporadických karcinomů).

2.2. Hereditární rizikové faktory KRK

2.2.1. Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění, postihující obě pohlaví, které se vyskytuje celosvětově s incidencí 1:10000-1:30000 živě narozených [21]. Podkladem je germinální mutace v tumor supresorovém genu APC na dlouhém raménku 5. chromozómu (5q). Bylo již identifikováno více než 800 mutací APC genu, z nichž většina vyústí prostřednictvím vnoření předčasného stopkodonu ve vznik defektního zkráceného (truncated) APC proteinu [22]. Specifické mutace APC genu pak korelují s klinickým fenotypem onemocnění a jeho extraintestinálními manifestacemi [23]. FAP se projevuje vznikem stovek až tisíců adenomatózních polypů již v druhé dekádě života a KRK vzniká u více než 90% neléčených nemocných před 45. rokem věku. Kromě kolorektálního karcinomu jsou nemocní s FAP ohroženi i řadou extrakolonických maligních nádorů. Jedná se především o duodenální ampulární a periampulární karcinom (5% celoživotní riziko), karcinom štítné žlázy (3% celoživotní riziko), dále pak nádory mozku, jater a tenkého střeva [24].

Pro klinickou diagnostiku FAP je klíčový nález alespoň 100 adenomatózních polypů v tlustém střevě, v případě menšího počtu je nutno pomyslet na atenuovanou formu FAP, která je uvedena níže. Vzhledem k vysokému riziku KRK u FAP je u nemocných nezbytná totální proktokolektomie s ileoanální anastomózou a vytvořením ileoanálního pouche. V menším počtu případů lze provést kolektomii s ileorektální anastomózou. Rozhodnutí o typu výkonu lze činit na základě typu mutace APC genu [25]. Nemocní musí mít i po operaci trvale endoskopicky sledován ileoanální pouch či rektum vzhledem k riziku karcinomu v této oblasti [26].

Dispenzární program pro nemocné s FAP zahrnuje rovněž screening extrakolonických malignit. Některé duodenální adenomy lze řešit endoskopickou resekcí [27, 28]. Jako doplněk chirurgické a endoskopické léčby je schválen a klinicky používán celecoxib (inhibitor COX-2), který prokazatelně snižuje počet kolonických [29] i duodenálních [30] adenomových polypů.

Standardem diagnostiky je nyní vyšetření APC genu, které rovněž v případě průkazu konkrétní mutace výrazně zlehčuje diagnostiku a dispenzarizaci onemocnění u příbuzných [31].

V České republice se problematikou molekulárně-genetické diagnostiky zabývá například Oddělení lékařské genetiky, Ústav biologie a lékařské genetiky 1. LF UK a VFN Praha, Karlovo náměstí 32, Praha 2, 121 11, primář MUDr. Jaroslav Kotlas. Nemocní s prokázanou FAP jsou u nás evidováni v Registru FAP (koordinátor registru MUDr. Novotný), který od roku 2007 prospektivně eviduje klinická data nemocných, kteří jsou léčeni v 7 centrech v ČR. Problematikou péče o nemocné, jejich rodiny a přípravou klinických guidelines se pak zabývá Pracovní skupina pro FAP.

2.2.2. Atenuovaná forma familiární adenomatózní polypózy – AFAP

Jedná se rovněž o autozomálně dominantně dědičné onemocnění podmíněné mutací APC genu, která je ale lokalizována v jeho koncových částech [32]. AFAP se od FAP odlišuje menším počtem adenomů v tlustém střevě, typicky se u nemocných vyskytuje méně než 100 polypů s predominancí v pravém tračníku [33]. K rozvoji KRK dochází později než u klasické FAP, průměrný věk vzniku karcinomu je 54 let. V souboru 184 nemocných s prokázanou AFAP byl průměrný počet adenomů kolon 45 a kumulativní riziko KRK do 80 let bylo odhadnuto na 69% [34]. Předpokládá se, že u části nemocných s KRK vzniklým v důsledku AFAP může být tento mylně považován za sporadický KRK či Lynchův syndrom s možným opomenutím genetického testování rodinných příslušníků na mutaci APC genu a následnou nedostatečnou dispenzární péči [35].

2.2.3. MYH asociovaná polypóza (MAP)

Jedná se o autozomálně recesivně dědičnou chorobu, která je charakterizována bialelickou mutací MYH genu [36]. Protein MYH genu je zodpovědný za opravy DNA při oxidativním poškození (takzvaný base excision repair system) a jeho malfunkce vyústí v mnohočetné somatické mutace APC genu. Klinický obraz může odpovídat klasické FAP (stovky polypů), případně AFAP (desítky polypů), byly však popsány i případy časně manifestace pravostranného KRK bez přítomnosti polypů [37].

Extrakolonické malignity jsou méně časté než u FAP a zahrnují především karcinom duodena, ovaria, močového měchýře, kůže a prsu [38]. Doposud nebyla publikována jednoznačná guidelines s protokolem pro sledování nemocných s MAP, většina pracovišť používá protokol pro nemocné s FAP. Léčba se pak řídí především klinickou manifestací onemocnění.

Předpokládá se, že nosiči monoalelické mutace MYH genu mají také vyšší riziko KRK. Na základě studie s 347 pacienty s MYH polypózou byla standardizovaná incidence vzniku KRK u nosičů mutace MYH proti běžné populaci odhadnuta na více než dvojnásobek (SIR 2,1, 95%CI 1,3-3,3), což je srovnatelné s příbuznými prvního stupně nemocných s KRK [39]. Výskyt nosičů této monoalelické mutace MYH genu v běžné populaci se odhaduje na 1% [40]. Odhaduje se, že FAP, AFAP a MAP jsou příčinou asi 1 % všech KRK [20].

2.2.4. Lynchův syndrom

Jedná se o autosomálně dominantně dědičné onemocnění s vysokou penetrancí, které je charakterizováno časným rozvojem KRK a řady extrakolických malignit. Poprvé bylo klinicky popsáno Lynchem v roce 1966 [41], v současnosti je již podrobně prozkoumáno metodami molekulární genetiky. Původně bylo onemocnění Lynchem popsáno jako Cancer family syndrom, termín Lynchův syndrom byl připojen jinými autory až v roce 1984. Syndrom byl původně dělen na variantu Lynch I s výskytem kolorektálních tumorů a variantu Lynch II s výskytem extrakolonických malignit. Onemocnění bývá také někdy nazýváno jako syndrom hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC), což je nepřesné vzhledem k řadě extrakolonických malignit. Dříve samostatné klinické jednotky Muir-Tore a Turcotův syndrom byly již na základě genetických analýz rovněž přiřazeny k Lynchově syndromu [42]. V současnosti je termín Lynchův syndrom používán souhrnně pro onemocnění vzniklá na základě zárodečné mutace v jednom z DNA mismatch repair genů.

Molekulárním podkladem Lynchova syndromu jsou germinální mutace v takzvaných MMR (mismatch repair geny). Jedná se především o mutace v hMSH2 a hMLH1, dalšími postiženými geny jsou hPMS1, hPMS2, hMSH6 a hMLH3. Jedna alela genu nese germinální mutaci, u druhé pak dojde k mutaci somatické, následkem inaktivace obou alel pak dochází ke genomické nestabilitě.

V důsledku tohoto defektu dochází k rychlé progresi v sekvenci adenom-karcinom, celoživotní riziko KRK je asi 50% [43], riziko jakékoli malignity včetně extrakolonických pak 70-80%. Dřívější udávané vyšší hodnoty rizika KRK byly způsobeny vyšší zastoupením mladých nemocných s časnou manifestací KRK v registrech, ze kterých byly odhady vypracovány.

KRK vzniká u Lynchova syndromu asi o 20 let dříve než v běžné populaci, je častěji lokalizován v pravém tračníku, v 70% proximálně od lienální flexury. Tumory jsou obvykle špatně diferencované, mucinózní a na jejich okolicích lze nalézt lymfocytární infiltráty. Tkáň

tumorů při analýze vykazuje vysokou úroveň takzvané mikrosatelitní nestability (MSI-H), která je naproti tomu přítomná pouze u 15% sporadických karcinomů [44]. U těchto sporadických MSI-H karcinomů pak lze na rozdíl o karcinomů u Lynchova syndromu v tumoru pravidelně nalézt mutace BRAF genu [45]. Přes tento agresivní histologický charakter mají nemocní s KRK a Lynchovým syndromem lepší přežití než nemocní se sporadickým KRK [46, 47].

Nejčastější extrakolickou malignitou u Lynchova syndromu je endometriální karcinom, tento se vyvine až u 23% žen do 10 let po diagnóze KRK [48]. Dalšími extrakolickými malignitami jsou karcinom ovaria, žaludku, pankreatu, žlučových cest, tenkého střeva, močových cest, kůže a mozku.

Kritéria pro diagnózu byla v roce 1990 vytvořena jako klinická, takzvaná Amsterdamská kritéria (nejméně tři nemocní s KRK, postiženy jsou alespoň dvě generace, u jednoho nemocného diagnóza KRK před 50. rokem věku), která byla modifikována v roce 1999 jako takzvaná Amsterdamská kritéria II (rozšíření o extrakolické malignity) [49]. Tato kritéria selektují nemocné, u kterých bude následně provedeno genetické vyšetření. Vzhledem k jejich nízké senzitivitě pro diagnostiku Lynchova syndromu (50%) byla vytvořena a následně revidována Bethesda kritéria určující, u kterých nemocných by měl být testován tumor na mikrosatelitní nestabilitu (MSI) a při jejím průkazu pak provedeno genetické vyšetření nemocného [50]. Podle Bethesda kritérií by měly být testovány tumory u nemocných s kolorektálním karcinomem ve věku pod 50 let a rovněž u nemocných ve věku pod 60 let, pokud jejich histologie naznačuje mikrosatelitní nestabilitu. Mezi další indikace k vyšetření pak patří přítomnost typických asociovaných extrakolonických malignit u nemocného nebo jeho příbuzných prvního či druhého stupně. Mezi typické extrakolonické asociované malignity u Lynchova syndromu patří: karcinom endometria, karcinom žaludku, karcinom pankreatu, karcinom ovaria, karcinom ureteru a ledvinné pánvičky, karcinom žlučových cest, karcinom tenkého střeva, maligní glioblastom a rovněž tumory mazových žlázek a keratoakantomy.

Při současné dostupnosti genetického testování je doporučeno aby termín Lynchův syndrom byl nadále použit pouze u nemocných, u kterých byla jednoznačně prokázána mutace MMR genů. Pro nemocné, kteří splňují Amsterdamská kritéria II a nemají prokázanou mutaci, byl navržen název „familiární kolorektální karcinom typ X“ [51].

Byly vytvořeny i vyšetřovací algoritmy (například PREMM model [52]) pro populační screening, které vycházejí z osobní anamnézy, rodinné anamnézy, věku a následně případného genetického testování. U těchto kritérií byla prokázána lepší cost-efektivita než

například u screeningu karcinomu prsu [53]. Mezi výhody genetického testování u vysokorizikových rodin patří kromě přesného zhodnocení rizika a doporučení příslušného intenzivního dispenzárního programu i spolehlivé identifikování nemocných, u kterých mutace není přítomna. Tyto je pak možné z intenzivního sledování vyřadit a dispenzarizovat jako běžnou populaci. Genetické testování v ČR je prováděno například v Ústavu biologie a lékařské genetiky UK 2.LF a FN Motol, Oddělení lékařské molekulární genetiky – vedoucí MUDr. Anna Křepelová.

Pro nemocné s Lynchovým syndromem je doporučeno intenzivní kolonoskopické sledování od 20-25 let nebo 10 let před manifestací KRK v rodině. Intervaly mezi kolonoskopickými vyšetřeními by měly být nejdéle 1-2 leté, při tomto sledování bylo přesto prokázáno 6% riziko KRK v průběhu 10 let sledování [54]. V prospektivní studii 1126 probandů z rodin s Lynchovým syndromem byl pak průměrný interval mezi diagnózou KRK a předchozí kolonoskopií pouze 11 měsíců [55].

Sledování extrakolických malignit (každoroční gynekologické vyšetření, vyšetření kůže a ezofagogastroduodenoskopie) je doporučeno, v prevenci gynekologických malignit byl prokázán přínos preventivní hysteroadnexektomie [56].

Chemoprevence není v současné době u Lynchova syndromu doporučena, u placebem kontrolované studie s kyselinou acetylsalicylovou u 1071 pacientů nebyla během 4 let sledování prokázána redukce incidence adenomů či KRK [57].

Odhaduje se, že Lynchův syndrom je příčinou asi 3-5% KRK [20].

2.2.5. Osobní a rodinná anamnéza sporadického KRK a adenomu

Nemocní s osobní anamnézou resekce KRK či adenomu mají vyšší riziko KRK. Po resekci KRK dojde k vzniku metachronního KRK u 1,5-3% nemocných během 5 let. Nemocní po resekci pokročilého adenomu mají 3,5-6,5x vyšší riziko KRK než běžná populace [58].

Nemocní s rodinnou anamnézou příbuzného s diagnózou KRK nebo pokročilého adenomu před 60. rokem věku mají 2x vyšší riziko než běžná populace [59]. Výše rizika přímo souvisí s počtem členů rodiny s KRK a jejich věkem v době diagnózy. Dle metanalýzy Johnse je riziko více než 2x vyšší pro příbuzného prvního stupně s KRK, více než 4x vyšší pro více příbuzných a asi 4x vyšší pro příbuzného s věkem pod 45 let v době diagnózy KRK. Nemocní s příbuzným s pokročilým adenomem pak mají rovněž dvojnásobné riziko KRK proti průměrné populaci [60]. Dle guidelines American College of Gastroenterology (ACG) je

proto doporučeno u těchto nemocných začít s kolonoskopickým screeningem ve 40 letech nebo 10 let dříve před věkem diagnostikovaného nemocného v rodině [61, 62]. Dle Almendigenovy studie mají pacienti s rodinnou anamnézou KRK až 4x rychlejší růst adenomů [63]. V případě negativního kolonoskopického vyšetření jsou u příbuzných I.stupně doporučeny 5 leté dispenzární intervaly.

Konkrétní genetický podklad osobní a rodinné anamnézy KRK a její interakce s faktory vnějšího prostředí doposud nebyl stanoven, k analýze „susceptibility genes“ jsou například používány techniky vyšetřování genomu u sourozenců s KRK [64]. Odlišení hereditárních faktorů a sdílených faktorů vnějšího prostředí uvnitř jednotlivých rodin je ovšem obtížné, což ukazují studie s kohortami dvojčat [65]. V takzvaných GWAS (Genome Wide Association Studies) case control studiích bylo ale již nalezeno nejméně 14 lokusů potenciálně rizikových genů pro KRK [66] a předpokládá se, že na riziko familiárního KRK má vliv větší počet genů s nízkou penetrancí [67].

2.3. Nehereditární rizikové faktory KRK

Vznik KRK je charakterizován interakcí genomu buněk s faktory vnějšího prostředí. Vliv na vznik KRK dále mají i jiná onemocnění a jejich terapie. Většinou se v těchto případech jedná o nehereditární vlivy, i když některá z asociovaných onemocnění mohou mít hereditární dispozice (diabetes mellitus, idiopatické střevní záněty). Dle současných screeningových a dispenzární doporučení pouze anamnéza idiopatického střevního zánětu ovlivňuje strategii časně diagnostiky. Nehereditární rizikové faktory si můžeme schématicky rozdělit na onemocnění, která zvyšují riziko a ostatní rizikové faktory.

2.3.1. Onemocnění, která zvyšují riziko kolorektálního karcinomu

Idiopatické střevní záněty (Ulcerózní kolitida a Crohnova choroba)

Předpokládá se, že idiopatické střevní záněty jsou zodpovědné za vznik asi 1% všech KRK, průměrný věk nemocných při diagnóze KRK je o 10-20 let nižší než u ostatní populace [20].

Ulcerózní kolitida – riziko vzniku KRK u tohoto onemocnění závisí na délce onemocnění a rozsahu zánětu. Největší riziko mají nemocní s pankolitidou, u kterých dochází k zvýšení incidence KRK již po 8-10 letech trvání onemocnění [68]. Odhadované kumulativní riziko KRK je asi 10% po 20 letech trvání onemocnění a 20% po 30 letech trvání onemocnění [69, 70]. U nemocných s levostranným tvarem kolitidy stoupá riziko KRK od dekádu později, tedy po 15-20 letech trvání onemocnění [71]. Pacienti s rektálním tvarem onemocnění nemají zvýšené riziko karcinomu [72]. Až 4x vyšší riziko vzniku KRK, který je lokalizován především v proximálním kolon, mají nemocní s ulcerózní kolitidou a současnou primární sklerozující cholangitidou (PSC) [73]. Vzhledem k tomu, že PSC ulcerózní kolitida provází v 90% případů [74], je v současnosti standardním doporučením American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) provedení totální kolonoskopie s biopsiemi u všech nemocných s PSC ihned po diagnóze biliárního onemocnění [75].

Crohnova choroba – u dlouhodobě trvajícího onemocnění s postižením kolon je očekávané riziko vzniku KRK obdobné jako u ulcerózní kolitidy [76]. Populační studie Ekboma, provedená ve Švédsku zjistila 2,5 násobné relativní riziko vzniku KRK u Crohnovy choroby

[77], obdobná studie z USA však u těchto nemocných prokázaly pouze vyšší výskyt karcinomu tenkého střeva a nikoliv KRK [78].

U idiopatických střevních zánětů je akceptováno, že KRK vzniká v oblastech postižených zánětem a předstupněm karcinomu je vznik dysplazie [79]. Diagnostika dysplazie je histologická a měly by být potvrzena zkušeným gastrointestinálním patologem, vzhledem k vážným klinickým dopadům (totální kolektomie v případě těžké dysplazie). Pro dysplazii je typické především uniformní postižení celé krypty, které je způsobeno klonální povahou onemocnění na rozdíl od regenerativních změn, které jsou nejvýraznější v oblasti baze krypty [80]. Dysplastické okrsky jsou při endoskopickém vyšetření často patrné jako ploché léze noduly či polypy, které se nazývají non-adenoma DALM (dysplasia associated lesion or mass). Jejich nález je třeba hodnotit ekvivalentní invazivnímu KRK a indikovat kolektomii [81]. Je třeba je ale odlišit od sporadických adenomů (nazvaných adenoma-like DALM), které se mohou u nemocných s idiopatickými střevními záněty rovněž vyskytnout a mohou být řešeny endoskopickou resekcí [82]. Kromě endoskopického vzhledu lze k diferenciaci použít imunohistochemické barvení. Sporadické adenomy (adenoma-like DALM) mají negativní barvení na protein p53 a pozitivní průkaz beta kateninu uvnitř jadérek buněk adenomu, zatímco non-adenoma DALM mají pozitivní barvení p53 a negativní průkaz beta kateninu [83].

Na základě vyšší rizika onemocnění KRK jsou pro pacienty s ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou odbornými společnostmi (AGA – American Gastroenterological Association a ASGE – American Society for Gastrointestinal Endoscopy) doporučeny následující dispenzární intervaly: Pankolitida – dispenzární kolonoskopie po 8 letech onemocnění a následně každé 1-2 roky, levostranná kolitida – dispenzární kolonoskopie po 15 letech trvání onemocnění a následně každé 1-2 roky. Sledování s cílem detekce KRK není doporučeno pro proktitidu. Během kolonoskopického vyšetření by měly být odebrány 4 segmentární biopsie každých 10cm od céka po rektum a dále biopsiovány všechny podezřelé léze [84]. Kolonoskopická dispenzarizace prokazatelně snižuje mortalitu na KRK [85]. Kontrolovaná Kiesslichova studie prokázala přínos chromoendoskopie s roztokem metylénové modři pro diagnostiku intraepiteliálních neoplazií u nemocných s ulcerózní kolitidou [86]. Práce Ruttera a Matsumota prokázaly obdobný přínos pro aplikaci roztoku indigokarmínu [87, 88]. U Crohnovy kolitidy s přítomností stenóz se v dispenzarizaci doporučuje použití endoskopu s menším průměrem [89].

Metaanalýza devíti observačních studií u ulcerózní kolitidy prokázala protektivní vliv terapie 5-aminosalicylovou kyselinou na riziko KRK. Riziko kolorektálního karcinomu bylo sníženo téměř o polovinu (0,51, 95%CI 0,37-0,69) [90].

Akromegalie

U tohoto onemocnění dochází ke zvýšenému výskytu kolorektálních adenomů i KRK [91]. Nemocní mají vyšší počet i velikost především proximálně lokalizovaných adenomů. Mechanismem je zřejmě trofický efekt zvýšené hladiny IGF-1 (insulin-like growth factor) na proliferaci epiteliálních buněk tlustého střeva [92]. Na základě metaanalýzy devíti studií můžeme odhadnout relativní riziko KRK proti populaci s průměrným rizikem jako 4x vyšší (OR 4,4, 95%CI 1,5-12,3) [93]. Současné guidelines Acromegaly Concensus Study Group u těchto nemocných doporučují provedení kolonoskopie ihned po diagnóze onemocnění [94].

Diabetes mellitus

Máme již dostatek epidemiologických důkazů, svědčících pro zvýšené riziko KRK u diabetiků. Larssonova metaanalýza 15 studií, zahrnující více než 2,5 miliónu probandů prokázala u diabetiků o 30% vyšší incidenci KRK (OR 1,3, 95%CI 1,20-1,40) [95]. Pravděpodobným vysvětlením je zvýšená hladina inzulínu, který působí jako růstový faktor na buňky kolonického epitelu i buňky KRK. Této hypotéze odpovídá i zjištění, že vyšší hladiny IGF-1 a C-peptidu jsou při prospektivním sledování mužů spojeny s vyšším rizikem KRK [96, 97]. U diabetiků ale doposud není doporučen zvláštní dispenzární program.

Obezita

U obézních byl nejméně ve dvou prospektivních kohortových studiích prokázán vyšší výskyt KRK. Relativní riziko proti nemocným s normálním BMI bylo 1.5x zvýšeno [98, 99]. Podle rozsáhlé metanalýzy celkem 141 studií s více než 280 tisíci nemocných bylo odhadnuto, že vzestup BMI o 5kg/m² odpovídá zvýšení rizika onemocnění KRK u mužů o 24% (RR 1,24) [100]. Obezita je také nezávislým negativním prognostickým ukazatelem přežití u nemocných s KRK [101].

Ischemická choroba srdeční

U koronarografovaných nemocných s nově diagnostikovanou ICHS byl prokázán signifikantně vyšší výskyt kolorektálních adenomů i karcinomů proti nemocným s negativním koronarogramem i proti všeobecné populaci. Nejsilnější asociace byla u nemocných

s metabolickým syndromem a u kuřáků. Mechanismus vzniku není jednoznačný, ale předpokládá se sdílení rizikových faktorů obou onemocnění [102].

Karcinom prostaty a jeho léčba

U tohoto onemocnění byl nedávno observováno vyšší riziko vzniku KRK při dlouhodobé antiandrogenní terapii (RR 1,31, 95%CI 1,12-1,53) a po orchidektomii (RR 1,37, 95%CI 1,14-1,66) [103]. Předpokládá se vliv inzulinové rezistence, která vzniká jako následek antiandrogenní terapie. Rozsáhlá analýza více než 85000 nemocných porovnávající radioterapii a chirurgickou léčbu prokázala také vyšší riziko karcinomu rekta u nemocných léčených radioterapií (RR 1,7, 95%CI 1,4-2,2) [104]. U těchto nemocných doposud není doporučen zvláštní dispenzární program zaměřený na diagnostiku KRK.

Karcinom prsu u žen

Zvýšený výskyt kolorektálního karcinomu u nosiček genu BRCA1, který je spojen s hereditárním karcinomem prsu a ovaria u žen byl popsán v některých studiích [105]. Recentní práce toto riziko nepotvrzují a doporučují při vyhodnocování rizika kolorektálního karcinomu u pacientek s karcinomem prsu postupovat individuálně na základě jejich osobní a rodinné anamnézy, zaměřené na KRK a extrakolonické malignity [106].

Stav po cholecystektomii

V minulosti byly prezentovány práce, které asociaci mezi stavem po cholecystektomii a výskytem kolorektálního karcinomu jednoznačně nepotvrzovaly [107]. Práce Lagergrena sledující 278460 pacientů po dobu až 33 let po operaci prokázala mírně vyšší riziko KRK v pravém tračníku (RR 1,16). Předpokládá se možný vliv zvýšeného množství žluči v kolon a zvýšené množství konjugovaných žlučových kyselin na proliferační aktivitu epiteliálních buněk tlustého střeva [108].

Infekce *Helicobacter pylori*

Některé studie prokázaly zvýšený výskyt kolorektálních adenomů u pacientů s pozitivitou protilátek proti *H. pylori* [109]. Zvýšený výskyt infekce *H. pylori* u nemocných s kolorektálním karcinomem byl popsán především v případech infekce CagA pozitivními kmeny [110]. Jako možný mechanismus byla zvažována především hypergastrinémie u nemocných s helicobaterovou infekcí. Některé kolorektální neoplázie mají receptory pro

gastrin a tento by u nich mohl působit jako růstový faktor. Recentní práce však tento vztah nepotvrdily [111].

Stav po ureterosigmoideostomii

Nemocní mají vyšší riziko vzniku KRK v blízkosti ureterosigmoideostomie. Adenom nebo karcinom se vyvine nejméně u 29% z nich, KRK obvykle až 26 let po operačním výkonu [112]. Předpokládá se vliv N-nitrosaminů, které vznikají z močových aminů působením fekálních bakterií. Pacienti by proto měli být celoživotně endoskopicky sledováni.

2.3.2. Ostatní nehereditární rizikové faktory

Věk

Riziko KRK narůstá s věkem, průměrné celoživotní riziko onemocnění bylo odhadnuto na 5%. Více než 90 % nemocných má v době diagnózy věk vyšší než 50 let, výskyt KRK ve věku pod 40 let je neobvyklý. Nedávno publikovaná kohortová německá studie potvrdila nárůst incidence KRK s věkem s prevalencí v mužské populaci [113]. S věkovou distribucí KRK počítají i současné screeningové programy.

Pohlaví

Incidence KRK je asi o 25% vyšší u mužů než u žen [114]. Etiologicky se kromě rozdílů v stravování a životním stylu mezi pohlavími předpokládá protektivní vliv ženských pohlavních premenopauzálních hormonů. Vzhledem k vyššímu výskytu KRK v proximálním tračníku u žen by u nich neměla být používána sigmoideoskopie jako screeningový test. [115]. Žádný screeningový ani dispenzární program však doposud není stratifikován dle pohlaví.

Rasa

Výskyt KRK je prokazatelně vyšší u Afroameričanů než u bělochů [114]. Je u nich rovněž popisován vyšší výskyt v mladším věku a v pravostranném tračníku. Vzhledem k tomu doporučuje ASGE zahájení kolonoskopického screeningu u této etnické skupiny již v 45 letech [61].

Krevní skupina AB0

Recentní kohortová studie provedená na souboru 1025 nemocných s KRK neprokázala asociaci KRK s některým typem krevní skupiny systému AB0 [116].

Alkohol

Závislost rizika onemocnění KRK na konzumaci alkoholu byla pozorována v řadě studií [117]. Metaanalýza 8 studií s téměř 490000 probandy ukázala o 41 % zvýšené riziko KRK u nemocných s pravidelnou konzumací alkoholu nad 45g/den (OR 1,41, 95%CI 1,16-1,72), u denní konzumace 30-45g alkoholu pak bylo riziko zvýšeno o 16% (OR1,16, 95%CI 0,99-1,36) [118]. Giovannucci usuzuje, že jedním z mechanismů může být snížený příjem kyseliny listové v dietě u alkoholiků a její snížená absorpce ve střevě [119].

Kouření

Kouření cigaret je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku KRK i vyšší mortalitou na KRK. Metaanalýza 106 studií prokázala o 18% vyšší riziko vzniku KRK u kuřáků proti nekuřákům (OR 1,18, 95%CI 1,11-1,25), u kuřáků byla také o 25% vyšší mortalita na KRK (OR 1,25, 95%CI 1,14-1,37) [120]. Riziko bylo vyšší pro karcinom rekta než tračníku. Pravidelné kouření také zvyšuje riziko KRK u nemocných s Lynchovým syndromem (RR 1,62, 95%CI 1,01-2,57) [121].

Dlouhodobá konzumace červeného masa

Dle Noratovy studie je KRK pozitivně asociován s konzumací červeného masa (v dané studii bylo při denní konzumaci více než 160g relativní riziko zvýšeno o 35% (RR 1,35, 95%CI 0,986-1,88) a negativně s konzumací ryb více než 80g/den (RR 0,69, 95%CI 0,54-0,88) [122]. Předpokládá se, že během přípravy masa při vysokých teplotách (smažení, grilování, pečení) dochází z proteinů masa ke vzniku kancerogenů, především polyaromatických uhlovodíků [123]. Svou úlohu zřejmě hraje i obsah hemu, který u experimentálních zvířat způsobuje hyperproliferaci buněk sliznice tlustého střeva [124].

Obsah nitritů v požitě vodě

V DeRoosově studii z roku 2005 bylo prokázáno, že dlouhodobé (v této studii desetileté) požívání pitné vody, kontaminované dusičnany z hnojiv zvyšuje riziko KRK (OR 1,2, 95%CI 0,9-1,6) [125], tato asociace je zvláště významná u nemocných s nízkým příjmem vitamínu C.

Další potravinové mutageny

Řada dalších mutagenů (polyklické aromatické uhlovodíky, heterocyklické aminy, N-nitrosaminy) mohou ovlivňovat kancerogenezu nejen přímým poškozením DNA, ale také epigenetickými mechanismy ovlivněním metylace DNA. Jejich vliv je však nepochybně ovlivněn i přítomností antioxidantů a dalších protektivních faktorů ve stravě. Přesná kvantifikace vlivu jednotlivých komponent je tedy náročná a individuálně obtížně kvantifikovatelná [126].

Zaměstnání

Jediná jednoznačná asociace zaměstnání se zvýšeným rizikem KRK byla prokázána u zaměstnanců pivovarů, kterým byl povolen volný příjem piva [127]. Lehce zvýšené riziko bylo pozorováno u pracovníků s azbestem [128]. Tato rizika však již vzhledem k současným hygienickým opatřením a pravidlům bezpečnosti práce nejsou klinicky relevantní.

Střevní mikrobiota

Střevní mikrobiota hraje v multifaktoriální etiopatogeneze kolorektálního karcinomu zásadní roli. V jednom gramu stolice je řádově 10^{12} bakterií a odhaduje se, že v tlustém střevě člověka je 500-800 různých bakteriálních species. Tyto bakterie syntetizují některé vitamíny (folát, biotin), působí na sliznici také přímo a fermentací produkují mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které jsou energetickým substrátem pro kolonocyty. Střevní bakterie mohou v rámci své metabolické aktivity aktivovat prokancerogeny, případně inaktivovat antikancerogeny. Škodlivé účinky mohou mít bakterie, které mění primární žlučové kyseliny na sekundární (cytotoxické, genotoxické a kancerogenní) a dále ty, které mění sulfáty na genotoxický sirovodík [129].

Nejvýznamnějšími potenciálně škodlivými enzymatickými systémy jsou beta-glukuronidasa a 7-alfa hydroxylasa. Tyto enzymatické systémy jsou ovlivňovány složením stravy, jejich aktivita je tlumena fermentovatelnou vlákninou a nízkým pH [130].

V posledních letech je snaha vytvořit podrobné mapy střevní dysbiózy charakteristické pro kolorektální karcinom. Mikrobiom tkáně kolorektálního karcinomu se liší od mikrobiomu nepostížené sliznice tlustého střeva. Je aktuální otázkou, zdali složení střevní bakteriální flóry může být i specifické pro kolorektální neoplázie. Zmapovat mikrobiální genom gastrointestinálního traktu člověka a prokázat asociace s gastrointestinálními onemocněními (idiopatické střevní záněty a obezita) se v současnosti pokouší projekt Evropské unie MetaHIT (www.metahit.eu).

2.4. Protektivní faktory

V rámci epidemiologických výzkumů výzkumu byly zjištěny i protektivní faktory, které riziko KRK snižují. Mezi ně patří především:

Pravidelná pohybová aktivita

Převažuje názor, že pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko KRK. Wolinova metaanalýza celkem 52 studií prokázala inverzní asociaci mezi fyzickou aktivitou a rizikem KRK, snížení rizika dosáhlo 24 %. Byli porovnáváni lidé s nejvyšší a nejnižší pravidelnou fyzickou aktivitou v práci nebo v zaměstnání, redukce rizika byla stejná pro muže i ženy (RR 0,76, 95%CI 0,72-0,81) [131]. Doposud však nebyly provedeny žádné prospektivní intervenční studie, posuzující preventivní vliv fyzické aktivity na incidenci KRK. Je potvrzeno, že pozitivní vliv pravidelné fyzické aktivity na snížení incidence KRK je patrný i starších nemocných a proto se doporučuje udržení fyzické aktivity i ve vyšším věku [132].

Dietní vlivy

Kalcium

Metaanalýza třech randomizovaných kontrolovaných studií prokázala účinnost suplementace kalcia v prevenci rekurence adenomů kolon a rekta (RR 0,80, 95%CI 0,68-0,93, $p=0.004$) [133]. Randomizovaná kontrolovaná studie ale neprokázala efekt suplementace kalcia a vitamínu D na výskyt KRK po dobu sledování 7 let u postmenopauzálních žen [134]. Analýza 10 kohortových studií hodnotících příjem kalcia v dietě ukázala relativní redukci rizika u probandů s nejvyšším příjmem kalcia, respektive mléka proti probandům s nejnižším příjmem kalcia, respektive mléka o 14% respektive 15 % (RR 0,86, respektive RR 0,85) [135]. Autoři tedy usuzují, že vyšší příjem kalcia, mléka a mléčných výrobků je spojen s nižším rizikem KRK. Protektivní efekt kalcia může záviset na genotypu receptoru pro vitamín D [136]. Suplementace kalcia byla American College of Gastroenterology (ACG) doporučena pro primární a sekundární prevenci adenomů kolon a rekta [137].

Ovoce a zelenina

Vysoký příjem ovoce a zeleniny je považován za protektivní faktor KRK. Analýza 14 studií prokázala, že příjem více než 800g ovoce a zeleniny snižuje riziko distálního KRK proti příjmu méně než 200g denně o 26% (RR 0,74, 95%CI 0,57-0,95), u proximálního KRK ale tato asociace nebyla prokázána (RR 1,02, 95%CI 0,82-1,27) [138].

Vláknina

Některé práce popsaly příznivý vliv vlákniny na riziko KRK. Výsledky epidemiologických studií jsou však nejednoznačné [139, 140] a suplementace vlákniny ve dvou randomizovaných studiích neměla žádný efekt na incidenci adenomů kolon a rekta [141, 142]. Bingham na základě své observační studie odhadl, že u populace s nízkým příjmem vlákniny by zdvojnásobení současného příjmu vlákniny mohlo snížit riziko KRK o 40% [143]. Závisí ovšem na typu vlákniny, největší efekt se předpokládá u pšeničných otrub. Fermentovatelná vláknina je baktériemi metabolizována na butyrát, který snižuje intraluminální pH, tlumí vznik aberantních krypt a stimuluje apoptózu [144].

Kyselina listová

U folátu se předpokládá obecně antikancerogenní efekt. V observační studii se suplementací 400ug kyseliny listové denně bylo po 15 letech pozorováno významně snížené riziko KRK (RR 0,25, 95%CI 0,13-0,51) [145]. V randomizované studii se suplementací folátu však došlo ke zvýšení počtu adenomů kolon a rekta a ostatních karcinomů mimo KRK [146]. Předpokládá se možný individuální efekt suplementace na základě genotypu enzymu methylenetetrahydrofolát reduktázy (MTHFR) [147].

Vitamín D

Observační studie prokázaly spojení nízké hladiny vitamínu D s vyšším rizikem řady nádorů, nejsilnější asociace byla pak v prokázána pro KRK [148]. V recentní evropské case-control studii byla při porovnání skupin se sérovými hladinami 25OH-vitamínu D mezi 25-50nmol/l proti skupině s hladinou 50-75nmol/l zjištěna vyšší incidence KRK (RR 1,28, 95%CI 1,05-1,56) [149]. Prospektivní finská case-control studie však vyšší incidenci KRK u nemocných s nižšími hladinami 25OH-vitamínu D nepotvrdila, její výsledky naopak svědčily pro opačnou asociaci [150]. Můžeme tedy zatím konstatovat, že i když část dat svědčí pro souvislost deficitu vitamínu D a vznikem KRK, efekt suplementace bude pravděpodobně záležet na

výchozí hladině vitamínu D u nemocných. V současnosti ale není dostatek důkazů pro suplementaci vyšších dávek vitamínu D v prevenci KRK ani jiných karcinomů.

Další dietní faktory

Jednotlivé studie vykazují trendy k možnému mírnému protektivnímu efektu vitamínu B6, hořčíku a vysoké konzumace ryb. Pro ně však zatím chybějí spolehlivá data.

Léky

Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Rozsáhlá metanalýza Dubého z roku 2007 ukázala, že pravidelné užívání ASA snižuje riziko adenomů kolon a rekta o 18-28% dle typů studie. Incidence KRK pak byla snížena o 22% [151]. Recentní sekundární analýza švédské a holandské studie užívání ASA v rámci prevence mozkové příhody prokázala významnou 24% redukci incidence KRK (RR 0,76) a mortality na KRK (RR 0,65) po 20 letech sledování. Tato analýza rovněž prokázala, že dávka 75mg ASA/den je stejně účinná jako dávky vyšší, ale dávka 30mg/den je pro prevenci KRK nedostatečná [152].

K manifestaci příznivého efektu ASA je třeba její dlouholeté pravidelné užívání, které ovšem bývá spojeno s gastrointestinální toxicitou. Proto pro nemocné s průměrným rizikem KRK není v současnosti terapie ASA z indikace primární prevence KRK doporučena [153]. Terapie ASA však může u těchto nemocných příznivě k prevenci KRK přispět, pokud je podávána z jiné (například kardiologické) indikace. Perspektivně se jeví indikace dlouhodobé terapie ASA u Lynchova syndromu.

Nesteroidní antiflogistika (NSA)

Biologický mechanismus preventivního účinku NSA na vznik KRK v sobě zahrnuje přímou indukci apoptózy [154] a rovněž snížení aktivity cyklooxygenázy 2 (COX-2) s následným snížením produkce prostaglandinů a inhibici růstu tumorózní buněk [155].

Sulindac – toto NSA prokazatelně působí parciální regresi adenomů kolon a rekta u FAP [156]. V nedávné prospektivní randomizované studii byl použit společně s inhibitorem syntézy prokancerogenních polyaminů DFMO s cílem snížit rekurenci sporadických adenomů kolon a rekta. Snížení rekurence adenomů bylo statisticky významné, u lidí s vyšším kardiovaskulárním rizikem se ovšem projevila kardiovaskulární toxicita [157].

Koxiby (celecoxib, rofecoxib) – u těchto selektivních inhibitorů COX-2 [158] byla prokázáno snížení rizika rekurence adenomu kolon a rekta o 36-45%, tento přínos však byl převážen zvýšením kardiovaskulární mortality, především u nemocných s vyšším kardiovaskulárním rizikem [159, 160]. Vzhledem k těmto rizikům nelze terapii koxiby u populace s průměrným rizikem KRK doporučit. Terapie celekoxibem je indikována u nemocných s FAP a polypózou duodena [29].

Hormonální substituční postmenopauzální terapie (HRT)

Kombinovaná (estrogen+progestin) terapie byla spojena se snížením rizika KRK o 46% v randomizované prospektivní studii (RR 0,56; 95%CI 0,38-0,81) [161].

HRT má však kardiovaskulární rizika a vyšší riziko karcinomu prsu, proto není v indikaci prevence KRK doporučena [162].

Statiny

Některé observační studie naznačují mírnou redukci incidence KRK [163], pro průkaz jejich účinku však chybí spolehlivá data.

Tabulka č. 1: Nehereditární rizikové a protektivní faktory KRK

FAKTOR	RELATIVNÍ RIZIKO (RR), ODDS RATIO (OR), ABSOLUTNÍ RIZIKO (AR)
RIZIKOVÉ FAKTORY	
FAP	AR 100%
Lynchův syndrom	AR 50%
Rodinná či osobní anamnéza KRC	RR 1,9-4,8
Ulcerózní kolitida	AR 20% po 30 letech pankolitidy
Crohnova choroba	RR 2,5
Akromegalie	OR 4,4
Diabetes mellitus	OR 1,3
Obezita	RR 1,24 na 5kg/m ² BMI
ICHS	OR 1,88
Léčba karcinomu prostaty	RR 1,31-1,70
Stav po cholecystektomii	RR 1,16
Stav po ureterosigmoideostomii	AR 29%
Pohlaví	OR 1,25 pro muže
Rasa	Vyšší riziko u afroameričanů
Alkohol	OR 1,41 pro příjem nad 45g/den
Kouření	OR 1,18
Konzumace červeného masa	RR 1,35
Zvýšený příjem dusičnanů v pitné vodě	OR 1,20
PROTEKTIVNÍ FAKTORY	
Pravidelná pohybová aktivita	RR 0,76
Kalcium	RR 0,80
Ovoce a zelenina	RR pro příjem nad 800g/den
Vláknina	RR až 0,60?
Kyselina listová	RR až 0,25?
Kyselina acetylsalicylová	RR 0,76
Nesteroidní antiflogistika	RR 0,6-0,7
Hormonální substituční terapie	RR 0,56

2.5. Metody používané k detekci kolorektálního karcinomu

Guajakové testy na okultní krvácení ve stolici (gTOKS)

Principem testu je detekce hemoglobinu prostřednictvím peroxidázové reakce, která zabarví guajakovou pryskyřici do modra. Předpokladem je přítomnost krvácení ve stolici jehož zdrojem je KRK či pokročilý adenom. V případě positivity je indikována sigmoideoskopie či kolonoskopie dle strategie příslušného screeningového programu. Tento test byl použit v prvních screenigových programech včetně programů v ČR pod vedením profesora Friče [164]. Jeho nevýhodou je nízká senzitivita pro detekci KRK při jednorázovém použití, která je pouze 30% [165]. V případě pravidelného každoročního testování pak senzitivita stoupá až na 80% [166]. Původní testy (Hemoccult a Hemoccult II) byly následovány vývojem senzitivnějšího testu na stejné bázi (Hemoccult SENSE), který má vyšší senzitivitu, ale nižší specifitu. Podle review Whitlocka je senzitivita a specifita testu Hemoccult II 25-38% a 98-99%, zatímco Hemoccultu SENSE 64-80% a 87-90% [167].

Od roku 2008 je ve společných guidelines American Cancer Society a US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer doporučeno, aby byly ve screeningu používány pouze testy, jejichž senzitivita převyšuje 50%, což znamená, že by z guajakových testů měl být používán pouze Hemoccult SENSE [168].

Imunochemické testy na okultní krvácení ve stolici (iTOKS)

Tyto testy jsou specifitější než gTOKS, vzhledem k tomu, že jsou založeny na detekci lidského globinu a nejsou tedy ovlivněny případným krvácením z horního GITu (globin je natráven) či potravinami s možnou peroxidázovou aktivitou. V porovnání s gTOKS je tedy indikováno méně endoskopických vyšetření na základě falešné positivity testu. V roce 2010 bylo v Evropě doporučeno používání kvantitativních testů iTOKS s definovanou cut-off hodnotou hemoglobinu a použitím automatických analyzátorů [169]. Vzhledem k tomu, že v screenované populaci narůstá počet nemocných s antiagregační terapií kyselinou acetylsalicylovou (popřípadě další protidestičkovou a antikoagulační léčbou), může u nich docházet k falešné pozitivitě gTOKS a v menším případě iTOKS [170]. V observační studii byla prokázána vyšší specifita iTOKS u pacientů s terapií kyselinou acetylsalicylovou [171]. Van Roon ve své recentní studii v holandské populaci prokázal, že pozitivita iTOKS je vyšší v letních měsících (důsledek vyšších teplot) a proto by měla být cut-off hladina přizpůsobována ročnímu období [172]. Při randomizované prospektivní studii v holandské

populaci bylo prokázáno, že výtěžnost iTOKS pro záchyt pokročilé neoplázie nebo KRK je vůči TOKS dvojnásobná a v detekci KRK je téměř srovnatelná s výtěžností flexibilní sigmoideoskopie. [173]

Testy na okultní krvácení mají nevýhodu v nízké detekci pokročilých adenomů, které krvácejí méně často než KRK. Efektivita TOKS také může být snížena nízkou compliance TOKS pozitivních pacientů s následnou kolonoskopií. Ve studii amerických veteránů ve věku nad 70 let nemělo 58% TOKS pozitivních nemocných provedeno endoskopické vyšetření během následujícího roku [174]. Proveditelnost TOKS v české populaci ve věku 50-75 let byla odhadnuta na 80% [175].

Screening KRK pomocí gTOKS však podle randomizovaných studií jednoznačně snižuje mortalitu na KRK [176]. Každoroční testování gTOKS snížilo mortalitu na KRK o 33% při 13letém sledování a dvojroční testování gTOKS snížilo mortalitu o 21% při 18letém sledování. Někteří autoři však tak vysoký přínos TOKS zpochybňují a část efektu přisuzují následnému provádění kolonoskopických vyšetření v relativně náhodném vzorku populace [177, 178].

Testy detekující fekální DNA

Princip testu je detekce DNA markerů odloučených buněk KRK a kolorektálních adenomů ve stolici pomocí speciálního kitu. Udávaná senzitivita testu je 62-100% pro KRK a 27-82% pro pokročilý adenom, specifická pak 82-100%. Nevýhodou testu je nutnost záchytu celé stolice při defekaci a chlazení vzorku během transportu k analýze [179]. Obdobně jsou vyvíjeny testy na detekci hypermetylace fekální DNA [180].

Testy detekující DNA nejsou v ČR součástí screeningového programu ani nejsou běžně k dispozici.

Dvojkontrastní irrigografie

Tato metoda detekuje pouze polovinu adenomů větších než 10mm [181]. Retrospektivní studie ukazují, že až 22% KRK nebylo diagnostikováno [182]. Vzhledem k snížené frekvenci provádění je problémem udržení erudice u současné generace rentgenologů. V případech, kdy z indikace screeningu KRK není technicky možné provést kolonoskopické vyšetření, je v současnosti vytěšňována metodou CT kolonografie.

Flexibilní sigmoideoskopie

Metoda zahrnuje endoskopické vyšetření tlustého střeva po lienální flexuru. Byla použita v řadě zahraničních screeningových programů, kdy nemusela být vždy prováděna lékařem-gastroenterologem. Flexibilní sigmoideoskopie má nižší procento komplikací než kolonoskopie. V případě nálezu pokročilého adenomu je následně indikováno kolonoskopické vyšetření. Metoda je méně efektivní u žen a seniorů, u kterých jsou KRK i pokročilé adenomy lokalizovány častěji v pravém tračniku. V Schoenfeldově studii provedené u 1463 žen by s pomocí flexibilní sigmoideoskopie bylo identifikováno pouze 35% KRK a pokročilých adenomů [115].

U flexibilní sigmoideoskopie bylo obdobně jako u gTOKS prokázáno snížení mortality na KRK ve velkých randomizovaných studiích, v recentně publikované britské studii o 43% (RR 0,57, 95%CI 0,45-0,72) při střední době sledování 11 let [183].

V ČR není flexibilní sigmoideoskopie součástí screenigového programu

Kolonoskopie

Kolonoskopie je v současnosti považována za nejdůležitější metodu screeningu KRK. Během vyšetření je prohlédnuto rektum i tlusté střevo a metoda umožňuje odběry biopsií a s pomocí metod endoskopické polypektomie a endoskopické resekce i odstranění předstupňů KRK. Na rozdíl od flexibilní sigmoideoskopie je provedeno vyšetření i pravostranného tračniku. Kromě diagnostiky má tedy kolonoskopie předpoklady být současně preventivním zákrokem ve screeningovém programu. American College of Gastroenterology (ACG) doporučuje kolonoskopii jako preferovaný test pro nemocné zařazené do screeningu KRK [61]. Efektivita kolonoskopického screeningu byla ověřena i v prospektivní studii v Polsku [184].

V některých recentních studiích však byl zpochybněn přínos kolonoskopie pro detekci proximálních KRK. V kanadské práci byl analyzován přínos kolonoskopie u 10292 nemocných, kteří zemřeli na KRK, redukce rizika byla zjištěna pouze pro levostranný KRK (OR 0,33, 95%CI 0,28-0,39) a nikoli pro pravostranný KRK (OR 0,99, 95%CI 0,86-1,14) [185]. V dané studii ale byly pouze dvě třetiny kolonoskopií provedeny gastroenterology nebo chirurgy. Recentní německá data naopak ukazují příznivý vliv kolonoskopie na snížení rizika KRK v pravém i levém tračniku (OR pro pravostranný KRK 0,44, OR pro levostranný KRK 0,16) [186]. Dle Lakoffa je po negativním kolonoskopickém vyšetření sníženo riziko levostranného KRK o 79% proti normální populaci po dobu 14 let, u pravostranného KRK je riziko sníženo po dobu 7 let [187].

Nižší detekce neoplazií v pravém tračníku mohou být způsobeny kromě inkompletních vyšetření bez intubace céka i špatnou přípravou. Je nutno rovněž pomyslet na biologickou odlišnost pravostranných kolonických neoplazií, které jeví tendenci k plochému růstu a rychlé progresi v KRK [188].

Vzhledem k všeobecné akceptaci kolonoskopie je kladen velký důraz na kvalitu vyšetření a jeho standardizaci [189]. Pro kvalitu vyšetření je důležitá dobrá očista střeva a prohlížeč čas. Bylo prokázáno, že při délce prohlížení pod 6 minut je signifikantně snížen počet detekovaných adenomů, (28.3% versus 11.8%, $p < 0.001$) [190]. Standardem pro endoskopistu byl měla rovněž být endoskopická detekce adenomu u 25% mužů a 15% žen starších 50 let a rovněž dosažení céka ve více než 90% případů [191]. Kolonoskopie není perfektní metodou, review studií s tandemovými kolonoskopiemi ukazuje na přehlédnutí 2% adenomů > 10 mm, 13% u adenomů 5-10mm a 25% adenomů < 5 mm [192].

Kolonoskopie má komplikace, v nedávno publikované studii u seniorů nad 65 let v USA bylo riziko perforace 0.6/1000 kolonoskopií. Perforace i krvácení byly čtenější u nemocných, u kterých byla provedena polypektomie a dále u nemocných s interními komorbiditami [193].

Screeningová kolonoskopie je v ČR prováděna a hrazena pojišťovnami v Centrech screeningové kolonoskopie [194], jejichž seznam lze nalézt na webu www.kolorektum.cz.

CT kolonografie

Při této metodě jsou během jednoho nádechu pacienta na spirálním CT získána data pro 2D a 3D rekonstrukci obrazu sliznice tlustého střeva. CT kolonografie vyžaduje přípravu střeva obdobnou jako kolonoskopie a insuflaci vzduchu či CO₂ do rekta. Vzhledem k rychlému technickému rozvoji metody je obtížné porovnávat data z jednotlivých studií. Optimální technologie v současnosti zahrnuje multidetektorové CT, insuflaci CO₂, speciální software pro 3D rekonstrukci a speciálně vyškoleného radiologa [195].

Senzitivita a specificita metody dosahuje podle studií 80-90% [195, 196], obvykle je takto hodnocena detekce lézí větších než 6mm, které jsou považovány za klinicky významné.

Je ovšem zjevné, že CT kolonografie není vhodná pro detekci plochých neoplastických lézí. Další výhody vůči CT kolonografii zahrnují jednak rizika spojená s radiační expozicí a rovněž problém s častými extrakolickými nálezy (jiná neoplazie, aneurysma abdominální aorty) [197]. Tyto nálezy vyžadují u 6-20% nemocných další došetření s nejasným klinickým přínosem a nezanedbatelnou psychickou zátěží pacienta.

CT kolonografie není v ČR běžnou součástí screeningového programu.

Kapslová kolonoskopie

K metodě je používána kapsle s dvěma kamerami s širokoúhlou optikou, které dle polohy kapsle ve střevě umožňují protilehlé synchronní snímky sliznice tlustého střeva. Kapsle je analogicky jako v případě kapslové enteroskopie polknuta pacientem, snímky jsou zaznamenávány bezdrátově do rekordéru a následně dodatečně vyhodnoceny lékařem s pomocí speciálního počítačového software. Vzhledem ke své nižší invazivitě by kapslová kolonoskopie mohla zvýšit compliance cílové populace se screeningem KRK. Metoda však bohužel vyžaduje náročnější přípravu střeva než kolonoskopie a neumožňuje odběr biopsie.

Data z recentních studií ukazují velmi nízkou senzitivitu 39-69% pro pokročilé neoplázie [198, 199]. Kapslová kolonoskopie proto v současnosti není akceptována jako screeningová modalita.

Sérové markery

Neexistuje jediný marker KRK ani adenomu. Pro serologickou diagnostiku jsou proto obvykle zvažovány kombinace různých markerů. V pilotní studii ukázala kombinace šesti markerů (CEA, CYFRA 21-1, feritin, osteopontin, anti-p53 a seprasa) stejnou diagnostickou přesnost jako iTOKS [200]. Test je zatím ve stadiu klinického ověřování a doposud nebyl zařazen do screeningových programů.

Na trhu v ČR je dostupný test SEPTIN9, který detekuje metylaci tumor supresorového genu mSEPT9, tedy epigenetickou změnu. Senzitivita pro kolorektální karcinom je u tohoto testu uváděna 58-69%, specificita pak 86-90% [201]. Vzhledem k tomu, test nemá dostatečnou senzitivitu pro detekci pokročilých adenomů (18%), je třeba jej provádět každoročně stejně jako TOKS.

2.6. Chromoendoskopie

Chromoendoskopií nazýváme používání různých barviv během endoskopického vyšetření [202]. Cílem je zlepšení vizualizace patologických partií sliznice či vizualizace nativně neviditelných patologických lézí. Barviva můžeme rozdělit na absorpční, kontrastní a reaktivní. Absorpční jsou aktivně absorbována buňkami epitelu nebo přestupují přes jejich membránu, kontrastní zvýrazňují povrch sliznice vsakováním do štěrbin, u reaktivních barviv pak dochází k chemické reakci závislé na pH, jejímž výsledkem je pak změna zabarvení [203]. V tabulce je přehledně uveden seznam barviv, která jsou v současnosti v gastrointestinální endoskopii v ČR používána [204].

Tabulka č. 2 : Barviva používaná při gastrointestinální endoskopii

Typ barviva	Co se barví	Mechanismus barvení	Pozitivní výsledek	Hlavní klinické využití
ABSORPČNÍ BARVIVA				
Lugolův roztok	Glykogen v buňkách dlaždicového epitelu	Vazba jódu v nerohovějícím epitelu	Tmavě hnědá	Detekce časného spinocelulárního karcinomu jícnu, detekce Barretova jícnu
Metylénová modř	Cylindrický epitel tenkého či tlustého střeva	Aktivní absorpce do buněk	Modrá	Barretův jícen, detekce časného karcinomu žaludku, detekce dysplazie u ulcerózní kolitidy, zvětšovací chromokolonoskopie
KONTRASTNÍ BARVIVA				
Indigokarmín	Buňky se nebarví	Vsakuje do štěrbin na povrchu sliznice	Modrá	Ploché léze v žaludku, tenkém střevě i v kolon
REAKTIVNÍ BARVIVA				
Kongo červen	Žaludeční sliznice produkující kyselinu	Ke změně barvy dochází v prostředí s pH<3	Tmavě modrá až černá	Průkaz intestinální metaplasie v terénu atrofické gastritidy

K barvivům se někdy poněkud nepřesně řadí také 2% roztok kyseliny octové, který působí reverzibilní denaturaci cytoplazmatických bílkovin a následné bělavé zvýraznění slizničního povrchu. Využití této techniky je především v detekci dysplazie v Barretově jícnu [205].

Metylénová modř (MM) a její použití v kolon

Metylénová modř je aktivně vstřebávána buňkami epitelu kolon a rekta. V normální sliznici dochází k difúznímu zabarvení celého epitelu. Zánětlivé či neoplastické okrsy se barví méně nebo vůbec. Praktické užití v kolon bylo popsáno například v diagnostice DALM v terénu chronické ulcerózní kolitidy. V randomizované práci Kiessliche, porovnávající chromokolonoskopii s metylénovou modří s běžnou kolonoskopií bílým světlem [86] byla při srovnání s histopatologickými nálezy prokázána vyšší detekce dysplastických lézí i lepší endoskopické posouzení zánětlivých změn. Barvení metylénovou modří rovněž umožňuje vizualizaci aberantních krypt (Aberrant Crypt Foci-ACF), které jsou považovány za prekursor adenomů [206]. Roztok metylénové modří lze rovněž použít k lepšímu ohraničení neoplastických lézí před metodami endoskopické mukózní resekce (EMR), endoskopické submukózní disekce (ESD) a rovněž k posuzování případné recidivy po EMR [207].

Barvení metylénovou modří lze společně se zvětšovací endoskopií využít k diferenciaci neoplastického či non-neoplastického charakteru léze dle Kudovy klasifikace [208]. V kolon je obvykle používán 0,1% roztok metylénové modří (na rozdíl od Barretova jícnu, kde je používán roztok 0.5%), při panchromokolonoskopii je pak střevo vyšetřováno po cca 30cm dlouhých segmentech. Při barvení sliznice kolon a rekta není nutná předchozí aplikace mukolytika (rovněž rozdíl proti Barretově jícnu)

Elektronická (optická) chromoendoskopie

Jedná se o několik technik, které zlepšují viditelnost především vaskulárních struktur sliznice s pomocí optického filtru či úpravou digitálního obrazu (NBI firmy Olympus, i-Scan firmy Pentax, FICE firmy Fujinon). Proti chromoendoskopii nevyžadují aplikaci barviva. Nejvíce prací bylo provedeno s technologií NBI (narrow band imaging). U nemocných s Lynchovým syndromem East v prospektivní studii našel s pomocí NBI významně vyšší počet neoplastických lézí proti endoskopii bílým světlem, největší nárůst pak byl ve skupině plochých adenomů [209]. U nemocných s průměrným rizikem však v prospektivních studiích nebyl prokázán významný rozdíl v detekci adenomů mezi NBI a endoskopií bílým světlem [210, 211]. Adler ve své studii vyslovil názor, že používání NBI trénuje endoskopistu

k poznávání více adenomů v bílém světle [212]. Nárůst detekce drobných adenomů s pomocí NBI bez prodloužení vyšetřovacího času u nemocných s průměrným rizikem byl popsán Inouem, který tuto metodu doporučuje i pro screeningové kolonoskopie [213].

Zvětšovací endoskopie

Jedná se o metody, které používají optický zoom na konci endoskopu, umožňující až 150násobné zvětšení obrazu. Bývají obvykle používány společně s chromoendoskopií, případně elektronickou chromoendoskopií (zvětšovací chromoendoskopie). Hlavním přínosem je možnost diferenciací mezi neoplastickou a non-neoplastickou lézí in vivo bez nutnosti biopsie a posouzení rizika submukózní invaze před endoskopickou resekcí. K dané diferenciaci byly vytvořeny klasifikace pit pattern (vzoru jamek) sliznice tlustého střeva, z nichž nejpoužívanější je Kudova [208]. Obdobně pro NBI vznikly klasifikace vascular pattern (vzoru cév), které mají srovnatelnou přesnost [214, 215]. Fu ve své prospektivní studii u 206 lézí menších než 10mm porovnával přesnost kolonoskopie bílým světlem, chromokolonoskopie s indigokarmínem a zvětšovací chromokolonoskopie s indigokarmínem a zjistil přesnost těchto metod v diagnostice adenomu 84.0 %, 89.3 % a 95.6 % [216]. Studie se zvětšovací NBI chromokolonoskopií prokázaly obdobné výsledky [217].

Přínos metod zvětšovací chromokolonoskopie lze očekávat především u plochých a vkleslých neoplastických lézí [218]. Vzhledem k časové náročnosti metody ji v současnosti nelze standardně aplikovat v rámci screeningu KRK u populace s průměrným rizikem [219]. Standardem pro definitivní určení histologie rovněž zůstává histologické vyšetření, s pomocí uvedených metod lze ale zřejmě snížit počet nezbytných biopsií.

Konfokální laserová endomikroskopie

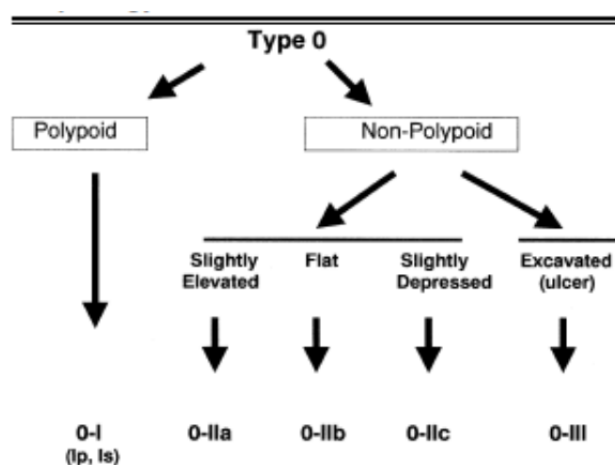
Jedná se o metodu, která s pomocí mikroskopu na konci endoskopu umožňuje detailní posouzení vybraného okrsku sliznice v detailech obdobných jako histopatologické vyšetření [220], někdy je také nazývána jako optická biopsie. Její použití je v současnosti omezeno na vybraná centra a klinické studie [221].

2.7. Endoskopická klasifikace kolonických neoplazií

Endoskopická morfologie neoplazií byla v minulosti podrobně popsána japonskými endoskopisty a následně převzata k všeobecnému používání na pařížském endoskopickém workshopu v roce 2002 [222]. V případě, že endoskopický vzhled léze ukazuje, že hloubka invaze je omezena na sliznici či submukózu, hovoříme o takzvané časně neoplázii neboli neoplázii kategorie 0. Kategorie I-V pak u neoplázie popisují invazivní karcinom s hloubkou invaze nejméně do lamina muscularis propria. Časně neoplázie kategorie 0 jsou dále děleny na polypoidní (typy I, které se dále dělí na Ip – pedunkulovaný, Is- sesilní a Isp – smíšený) a nepolypoidní (ploché – typ II a vyhloubené – typ III). Ploché léze typu II jsou definovány tak, že jejich elevace nad úroveň okolní sliznice nepřesahuje 2,5mm a dělí se na následující subtypy: IIa – typ vyvýšený, IIb – typ plochý a IIc typ vkleslý. Ploché léze větší než 10mm jsou také nazývány jako laterally spreading type tumory (LST), které se dále dělí na granulární a non-granulární. V rámci jednotlivé neoplastické léze se mohou vyskytovat různé morfologické okrsky současně, například vyvýšená léze s centrální vkleslinou je pak popsána IIa+IIc. Obecně platí, že léze s vkleslou komponentou mají časnější přítomnost pokročilých a invazivních neoplazií, zvláště v případech kdy je přítomný pokročilý pit pattern dle Kudovy klasifikace [208]. Pařížská klasifikace byla pro problematiku neoplazií kolon a rekta dále podrobně rozpracována a rozšířena na Kjótském workshopu v roce 2008 [223].

Uvedená klasifikace má velký klinický význam, protože přehlédnutí plochých a vkleslých neoplazií může být jednou z příčin vzniku takzvaných intervalových karcinomů, které vznikají po negativním kolonoskopickém vyšetření .

Obrázek 1: Schématické rozdělení povrchových neoplazií kategorie 0 [222]:



Převzato ze Supplementa Gastrointestinal Endoscopy 2003 [222].

Jednotlivé léze jsou pak histopatologicky klasifikovány podle revidované Vídeňské klasifikace z roku 2002 [224] následovně:

1. negativní pro neoplazii
2. nejistá pro neoplazii
3. slizniční low-grade neoplazie, low-grade adenom, low-grade dysplazie
4. slizniční high-grade neoplazii
 - 4.1. high-grade adenom/dysplazie
 - 4.2. carcinoma in situ
 - 4.3. podezření na invazivní karcinom
 - 4.4. intramukózní karcinom
5. submukózní karcinom

K diferenciaci mezi neoplastickou a non-neoplastickou lézí s pomocí zvětšovací endoskopie in vivo bez nutnosti biopsie a posouzení rizika submukózní invaze byla Kudem vyvinuta klasifikace pitt pattern (vzoru jamek) [208]. V této klasifikaci rozlišujeme vzory non-neoplastické (I, II), neoplastické s nižším rizikem invazivního karcinomu (IIIL, IV), neoplastické s vysokým rizikem invazivního karcinomu a invaze (IIIs, Vi, Vn).

Koncept smíšených lézí (serrated adenomů), který byl podrobněji prozkoumán v posledních letech však použití Kudovy klasifikace v klinické praxi značně omezil [225].

Celkově můžeme shrnout, že na zlepšení diagnostiky časných, plochých a vkleslých neoplazií v kolon a rektu v posledních letech v Evropě a USA měla vliv řada faktorů, mezi které patří především:

1. znalost endoskopický obrazů časných povrchových neoplastických lézí [226]
2. znalost endoskopické klasifikace povrchových neoplazií [207]
3. lepší metody přípravy střeva ke kolonoskopii
4. zlepšení kvality čipů endoskopů (high-resolution endoscopy)
5. běžnější používání elektronické a zvětšovací chromoendoskopie [227]
6. těsnější spolupráce endoskopistů a gastrointestinálních patologů

2.8. Screening kolorektálního karcinomu v ČR a ve světě

Národní program screenigu kolorektálního karcinomu byl v ČR zahájen od roku 2000 [228], program navázal na předchozí studii s gTOKS z let 1985-1991 [164] a takzvaný „Pražský projekt“ autorů Frič P., Zavoral M. z roku 1997-1998 [229]. Screening byl založen na gTOKS, který byl prováděn každé dva roky u všech občanů nad 50 let [230-233]. V letech 2006-2007 podstoupilo TOKS celkem 593512 osob starších 50 let (16,0 % cílové populace, 15,5% mužů, 16,3% žen).

Od roku 2009 byl screenigový program rozšířen o každoroční testování TOKS a možnost primární screenigové kolonoskopie u všech občanů ve věku 55 let [234, 235]. Program je koordinován Radou pro screening kolorektálního karcinomu České gastroenterologické společnosti, která má v každém kraji ČR regionálního koordinátora. Výsledky kolonoskopického screeningu jsou prospektivně centrálně on-line sledovány v registru [236], který provozuje Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity (IBA MU). Screeningové kolonoskopie jsou prováděny v akreditovaných Centrech pro screenigovou kolonoskopii, které jsou průběžně sledovány a vyhodnocovány. Aktuální seznam center a informace pro pacienty lze nalézt na webu www.kolorektum.cz [237].

Hlavními problémy současného screenigového programu KRK v ČR jsou:

- Zatím nedostatečné pokrytí cílové populace. Evropská unie doporučuje minimálně 45% pokrytí cílové populace screenigem a optimální 65% a více. V ČR bylo pokrytí screenigovými testy v roce 2010 pouze 22,8%. Při této úrovni pokrytí screenigem nelze čekat, že by se efekt screeningu projevil poklesem mortality na KRK. Určité zlepšení by mohlo přinést adresné zvaní populace ke screeningu.
- Nemožnost analýzy individuálních dat screenovaných nemocných. Evaluaci efektivity screeningu znemožňují bariéry, které jsou zákonně nastaveny v souvislosti s ochranou osobních údajů
- Nesystematická dispenzarizace vysokorizikových skupin nemocných KRK. Do těchto skupin se řadí i příbuzní prvního stupně nemocných s kolorektálním karcinomem. V současné době nejsou tyto příbuzní screenigem oslovoováni ani následně systematicky sledováni.

V této souvislosti jsme v Beskydském Gastrocentru, Interním oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku jsme v druhém pololetí roku 2008 zahájili prospektivní projekt JAKO JEDNA RODINA, zaměřený na aktivní přímé telefonické oslovení všech příbuzných prvního stupně nemocných s kolorektálním karcinomem a rovněž nemocných s pokročilým adenomem [238]. Cílem projektu je kromě adekvátního screeningu a komplexní intervence životního stylu nemocných i jejich příbuzných také identifikace části příbuzných prvního stupně, kteří mohou mít z dispenzárního programu největší benefit.

Screening v USA

Aktuální screeningová doporučení v USA byla publikována v roce 2008 jako takzvaná Multi-Society Task Force guidelines (společná doporučení American Cancer Society, United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer a American College of Radiology) [168]. Doporučení rozlišují mezi testy, které detekují KRK v časném léčitelném stadiu (senzitivní gTOKS, iTOKS, testy fekální DNA) a testy, které mohou detekovat také adenomy a jejich následným odstraněním vést k prevenci KRK (kolonoskopie, sigmoideoskopie, CT kolonografie a irrigografie ve dvojím kontrastu). Je doporučeno pacienta plně informovat o všech rizicích a možnostech a následně preferovat spíše testy, které mohou vést k prevenci KRK. Začátek screeningu pro populaci s průměrným rizikem byl stanoven na 50 let. Není vhodné používat testy s nižší senzitivitou v detekci KRK než 50% (mezi které patří například původní TOKS Hemoccult a Hemoccult II).

American College of Gastroenterology pak ve svých doporučeních z roku 2009 přímo doporučuje kolonoskopii jako preferovanou metodu. Pro pacienty, kteří odmítnou primární kolonoskopii pak doporučuje iTOKS. Pro afroameričany dále doporučuje časnější zahájení screeningu již v 45 letech (viz kapitola rizikové faktory KRK) [61].

Globální screeningová doporučení pro KRK (Cascades model)

Zde patří doporučení World Gastroenterology Organization, která kromě incidence KRK posuzují i ekonomické možnosti a zdravotní priority jednotlivých zemí. Na tomto základě lze doporučit screeningový model nejvhodnější pro danou zemi dle čtyřech úrovní zdrojů. Endoskopický screening je pak doporučen pro nejrozvinutější země, mezi které můžeme řadit i ČR. Tato stupňovitá doporučení se řídí pravidlem „dělej co můžeš s tím co máš“ spíše než „dělej to jedním správným způsobem nebo nedělej nic“ [239].

Identifikace rizikových nemocných v populaci

Screeningové programy jsou primárně určeny pro populaci s průměrným rizikem. U vysokorizikových skupin je nutné volit jiné metody a jiné časování screeningu [240]. Pro jednoduchou identifikaci rizika jsou doporučeny tři následující otázky pro screening celé populace:

Měl někdo z Vašich pokrevních příbuzných KRK nebo pokročilý polyp?

Kolik takových příbuzných máte a je někdo z nich Váš příbuzný I.stupně (rodič, sourozenec, syn, dcera)?

V jakém věku byl jejich KRK nebo polyp diagnostikován?

Tyto otázky by měly být položeny nejpozději ve 40 letech a periodicky pokládány se zvyšujícím věkem nemocného. Zjištěné informace pak mohou lékaře vést k intenzivnímu vyšetřování včetně genetických testů (FAP, Lynchův syndrom), popřípadě k zahájení screeningu v časnějším věku. Tyto otázky však doposud nejsou optimálně implementovány do klinické praxe ani v USA [241].

Jak již bylo zmíněno, v ČR doposud nejsou příbuzní nemocných s KRK v rámci současného screeningového programu standardně osloveni ani systematicky vyšetřováni. Na důležitost rodinné anamnézy kolorektálního karcinomu není upozorňováno ani v současné mediální kampani.

2.9. Sledování nemocných po resekci KRK

Nemocní po resekci KRK patří mezi rizikovou skupinu nemocných, kteří jsou ohroženi recidivou původního KRK, lymfatickými či vzdálenými metastázami původního KRK a rovněž synchronním či metachronním KRK. Principy a způsoby jejich doporučené dispenzarizace můžeme shrnout následovně.

Sledování recidivy původního KRK

Obecně byly doporučeny programy intenzivního sledování nemocných především pro stadia II i III dle WHO. Studie totiž ukazují, že pro prognózu a kurabilitu nemocného je klíčová detekce asymptomatické recidivy [242]. Podle metaanalýzy 3283 pacientů byly asymptomatické recidivy identifikovány častěji u intenzivně sledovaných nemocných (45%, proti 8% u méně intenzivního sledování) a tito nemocní měli rovněž vyšší incidenci resekabilní recidivy (35%, proti 21%) [243]. Recentní data však ukazují, že benefit z těchto intenzivních programů sledování mají i pacienti se stadiem I [244]. Sledování obvykle zahrnuje kontroly hladin CEA, CT či sonografii jater, RTG nebo CT plic, CT pánve u karcinomu rekta a endoskopické metody (kolonoskopii a sigmoideoskopii). K anastomotické recidivě KRK dochází u 5-10% nemocných, 80% z nich je zjištěno během prvních 3 let po operaci a v 70% se jedná o recidivu karcinomu rekta [245]. V těchto případech je ovšem přesnější hovořit raději o reziduální nemoci než o pravé (nové) recidivě v oblasti anastomózy. V případě karcinomu kolon má nemocný obvykle lokálně pokročilé onemocnění nebo metastázy a kurativní řešení recidivy nebývá možné [246]. Vzhledem k těmto rozdílům bylo doporučeno odlišné sledování nemocných po nízké resekci karcinomu rekta a to především nemocných, u kterých nebyla provedena předoperační radioterapie či totální mezorektální excize. U těchto pacientů jsou doporučeny sigmoideoskopické kontroly anastomózy v intervalech 3-6 měsíců po dobu 2-3 let po operaci [247].

Sledování synchronních a metachronních adenomů a KRK

Nemocní s nálezem KRK mají v 2-7% nalezen synchronní KRK v době diagnózy [248]. Vzhledem k tomu, že kolonoskopie je v diagnostice synchronních KRK efektivnější než dvojkontrastní irrigografie a intraoperační palpce střeva chirurgem [246], je doporučeno aby všichni nemocní s KRK měli provedenu totální kolonoskopii v době diagnózy. Pokud to není možné vzhledem k stenozyjícímu KRK, mělo by být kolonoskopické vyšetření

provedeno do 3-6 měsíců po operaci [247]. Alternativou je rovněž intraoperační kolonoskopie.

Metachronní KRK vznikají u 1,5-3% nemocných během prvních 5 let po operaci. Většina těchto KRK je časných, asymptomatických a kurabilních [247]. Riziko vzniku metachronního KRK je kumulativní, celoživotní a je významně vyšší u mladších pacientů [249, 250]. Metachronní karcinomy vznikají obvykle z adenomů, jejich kancerogeneze není ale agresivnější než u primárního KRK. Studie ukazují, že největší riziko metachronních adenomů a KRK mají nemocní, kteří mají zjištěny synchronní adenomy v době diagnózy [246]. Italská multicentrická prospektivní studie ukázala, že nemocní s KRK a synchronní neoplastickou lézí (adenom, pokročilý adenom, karcinom) v době diagnózy mají 5letou incidenci metachronní neoplázie 70%, což je více než dvojnásobek (30%) proti nemocným bez synchronní neoplastické léze v době diagnózy [251].

Kolonoskopie je metodou, která je schopna detekovat a současně i kurabilně odstraňovat synchronní a metachronní neoplastické léze. Na základě extrapolace dat z National Polyp Study byly původně doporučeny pro dispenzární kolonoskopii intervaly 3 a 5 let po totální kolonoskopii v době diagnózy KRK. Vzhledem k vysokému výskytu časných metachronních neoplazií [252] byl následně tento interval v roce 2006 rozšířen ještě o jednu kolonoskopii rok po diagnóze KRK [247]. Jeví se pravděpodobné, že část z těchto časně zjištěných metachronních KRK reprezentuje přehlédnuté synchronní KRK, KRK vzniklé po inkompletní polypektomii či přehlédnutí plochých a vkleslých neoplastických lézí [253, 254]. Nedostatečná příprava střeva je pak rovněž spojena s nižší detekcí adenomů a KRK [255]. Vzhledem k uvedeným skutečnostem je zjevné centrální postavení kvalitně provedené „indexové“ kolonoskopie [256] ve sledování nemocných po resekci KRK. Přínos nových endoskopických technik (chromoendoskopie, zvětšovací endoskopie) nebyl u nemocných po resekci KRK doposud systematicky sledován.

Efekt dispenzárních endoskopických programů prokazatelně klesá při snížené compliance pacienta, Eckardt ve své studii prokázal významně vyšší 5-leté přežití u compliantních pacientů (80% versus 59%) [257].

TOKS u nemocných po resekci KRK

TOKS je považován za nevhodný test pro sledování nemocných po resekci KRK vzhledem ke své nízké senzitivitě. Ve studii Jahna byl TOKS pozitivní pouze pouze u 3 z 9 nemocných s lokální recidivou a u 2 z 12 nemocných s metachronním karcinomem [258]. Proto by v této indikaci neměl být používán.

3. Vlastní práce - Endoskopická část

3.1. Cíle endoskopické části práce

1. Posoudit praktickou proveditelnost metodiky totální chromokolonoskopie 0,1% roztokem metylénové modři u nemocných po kurativní resekci KRK.
2. Posoudit přínos totální chromokolonoskopie pro diagnostiku neoplastických lézí u nemocných po kurativní resekci KRK.
3. Posoudit vliv totální chromokolonoskopie na následující dispenzarizaci nemocných po kurativní resekci KRK.

Hlavní nulová hypotéza:

- Množství nalezených neoplastických lézí se při použití techniky kolonoskopie bílým světlem a použití chromokolonoskopie 0,1% roztokem metylénové modři neliší.

Sekundární hypotéza:

- Chromokolonoskopie metylénovou modří neovlivňuje následující dispenzarizaci nemocných po kurativní resekci kolorektálního karcinomu.

Hlavní sledovaná veličina:

- Počet detekovaných neoplastických lézí u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu při kolonoskopickém vyšetření bílým světlem a při následné chromokolonoskopii

Sekundární sledované veličiny:

- Celkový počet detekovaných lézí, počet non-neoplastických lézí
- Endoskopická morfologie detekovaných lézí dle Pařížské klasifikace
- Čas vyšetření
- Spotřeba roztoku 0,1% metylénové modři
- Komplikace výkonu

3.2. Soubor nemocných a metodika

Soubor tvoří celkem 62 nemocných po resekci KRK, kteří byli v rámci dispenzárního sledování odesláni v období od října 2005 do července 2007 ke kolonoskopickému vyšetření na endoskopické pracoviště Beskydského gastrocentra Nemocnice ve Frýdku-Místku.

Soubor zahrnuje 35 mužů a 27 žen, průměrného věku 67,4 let. (min 46, max 82, SD ± 8).

V souboru převažovali nemocní po resekci karcinomu sigmoidea (29 nemocných, tedy 47%), zastoupení ostatních lokalit je patrné v tabulce č 3.

Tabulka č. 3: Lokalita resekovaného KRK u nemocných v souboru

Lokalita primárního tumoru	Cékum	Ascendens	Transversum	Descendens	Sigmoideum	Rektum	Celkem
Počet nemocných	4	6	4	6	29	13	62

U 20 nemocných se jednalo o první kolonoskopické vyšetření po resekci, u zbývajících 42 nemocných se jednalo o běžné intervalové vyšetření v rámci dispenzárního programu. U všech nemocných byl před vyšetřením zpracován rodokmen se zaměřením na detekci Lynchova syndromu (hereditárního non-polypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC)) s pomocí druhých revidovaných Amsterdamských kritérií. U žádného nemocného nebyl na základě dat z rodokmenu diagnostikován HNPCC ani vysloveno podezření na tuto diagnózu.

K vyšetřením byly použity dva videokolonoskopy firmy Olympus Corporation (Tokio, Japonsko) řady EVIS-EXERA160 se stejnou kvalitou detekčních CCD čipů (CFQ160L, CFQ160ZL- tento endoskop umožňuje proti endoskopu CFQ160L navíc prostřednictvím optického zoomu až 150násobné zvětšení obrazu povrchu sliznice, pro potřeby studie byl ovšem použit pouze v módu standardního obrazu 1:1, bez použití zoomu).

U všech nemocných bylo nejprve provedeno standardní nativní kolonoskopické vyšetření bílým světlem. Byla zhodnocena příprava střeva k vyšetření, případné zbytky tekuté stolice byly odsáty s cílem dosažení optimálních podmínek pro chromokolonoskopii. Veškeré nativně nalezené léze byly popsány a bioptovány. K popisu bylo použito Pařížské klasifikace povrchových neoplazií [222], velikost byla odhadnuta s pomocí porovnání s rozpětím

bioptických kleští (obvykle 8mm). Měřili jsme celkový nativní čas vyšetření (nativní T) a prohlížeč (vytahovací) čas vyšetření (prohlížeč T)

Následně byl znovu zaveden endoskop do céka a provedena chromoendoskopie celého kolon s 0,1% roztokem metylénové modři. K aplikaci roztoku byl použit sprejovací katetr (Olympus PW 205V). Aplikace barviva byla vždy provedena v postupných krocích v asi 30cm dlouhých segmentech kolon a rekta, po barvení segmentu endoskopista vyčkal 1 minutu na nabarvení sliznice (absorpci barviva) a poté přebytečné barvivo odsál. Pro dosažení kompletního nabarvení celého obvodu sliznice byl rovněž odsáván intraluminální vzduch. Veškeré nově zachycené léze byly opět popsány a bioptovány, byl opět měřen celkový čas vyšetření (chromo T). Bylo změřeno celkové množství 0,1% roztoku metylénové modři, aplikovaného během chromoendoskopie do lumen kolon.

Byly sledovány komplikace během diagnostického vyšetření a komplikace případných terapeutických zákroků.

Všechna vyšetření provedl jeden endoskopista (specialista gastroenterolog s licenci ČLK s provádění metody kolonoskopie a endoskopické polypektomie). Nemocní byli zařazeni k vyšetření dopoledne v rámci běžného endoskopického programu, v jeden den byla proto z praktických důvodů prováděna maximálně jedna totální chromokolonoskopie. Pro přípravu k vyšetření nemocní použili roztok Fortrans (Ipsen) v obvyklém děleném dávkování (3 litry roztoku den před vyšetřením, 1 litr roztoku kolem 6.hodiny ranní). K insuflaci do kolon byl použit vzduch, u žádného nemocného nebyla použita insuflace CO₂. Bioptické vzorky byly standardně fixovány 10% formalínem a hodnoceny na jednom patologickém pracovišti – Oddělení patologie Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

Na základě změřené velikosti a výsledku histologického vyšetření byly léze pro statistické vyhodnocení rozděleny do následujících skupin:

Neoplastické léze (NL): invazivní karcinom (KRK), adenom s těžkou dysplazií větší nebo roven 10mm (HGD >10mm), adenom s těžkou dysplazií menší než 10mm (HGD <10mm), adenom s lehkou dysplazií větší nebo roven 10mm (LGD >10mm), adenom s lehkou dysplazií menší než 10mm (LGD<10mm)

Non-neoplastické léze (NN): hyperplastická léze větší nebo rovna 10mm (HP>10mm), hyperplastická léze menší než 10mm (HP<10mm), ostatní non-neoplastické léze (O>10mm), ostatní nonneoplastické léze menší než 10mm (O<10mm).

Jako **pokročilý adenom (AA)** byla hodnocena neoplastická léze s těžkou dysplazií a/nebo větší než 10mm. Dle makroskopického vzhledu byly léze klasifikovány dle Pařížské klasifikace povrchových neoplazií trávicí trubice [222] (**0-Ip, 0-Is, 0-IIa, 0-IIb, 0-IIc, 0-III**).

Pro statistický popis souboru byly použity metody deskriptivní statistiky. Pro porovnání množin lézí nalezených při nativní endoskopii a při následné chromoendoskopii byl použit neparametrický Wilcoxonův párový test (srovnání dvou proměnných u jednoho pacienta). Analýzy byla provedeny s pomocí programů SPSS verze 19 a Statistica verze 9.

Všichni nemocní podepsali informovaný souhlas s vyšetřením i zařazením do studie (viz příloha), studie byla schválena etickou komisí. Nemocní byli informováni o možném zabarvení moči v období po vyšetření, způsobeném absorpcí roztoku metylénové modři a jejím vyloučením do moči.

3.3. Výsledky

Nativní kolonoskopie byla provedena u všech 62 pacientů, u 4 z nich nebylo vzhledem k suboptimální přípravě možné provést úplnou chromokolonoskopii celého kolon. Tito čtyři nemocní byli vyřazeni z následné statistické analýzy a byla jim doporučena dispenzární kolonoskopie v intervalu jednoho roku. Úplná chromokolonoskopie byla tedy provedena u 58 nemocných. Nativně bylo nalezeno celkem 64 lézí (2x karcinom v anastomóze, 1 HGD >10mm, 1 HGD <10mm, 6 LGD >10mm, 26 LGD<10mm, 28 NN).

Při následné chromokolonoskopii bylo nalezeno dalších 106 lézí (3 HGD <10mm, 3 LGD >10mm, 33 LGD<10mm, 67 NN). Přehledné statistiky těchto výsledků jsou uvedeny v tabulkách 4 a 5.

Tabulka č. 4: Histopatologická klasifikace detekovaných lézí

Typ léze	KRK	Pokročilé adenomy (AA)				NN	Celkem
		HGD >10mm	HGD <10mm	LGD >10mm	LGD <10mm		
Nativní kolonoskopie	2	1	1	6	26	28	64
Chromo kolonoskopie	0	0	3	3	33	67	106
Σ	2	1	4	9	59	95	170

Tabulka č. 5: Podrobné rozdělení non-neoplastických lézí (NN)

Typ léze	HP >10mm	HP<10mm	O >10mm	O <10mm	NN Celkem
Nativní kolonoskopie	1	20	0	7	28
Chromo kolonoskopie	0	50	0	17	67
Σ	1	70	0	24	95

Pro srovnání skupin lézí nalezených při nativní endoskopii a při následné chromoendoskopii byl použit neparametrický Wilcoxonův párový test. Výsledky statistické analýzy jsou podrobně uvedeny v tabulce 6.

Tabulka č. 6: Porovnání skupin neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)

Histologie	Nativní kolonoskopie	Chromokolonoskopie	WPT
KRK	2	2	p=1.0
HGD >10mm	1	1	p=1.0
HGD <10mm	1	4	p=0.083
LGD >10mm	6	9	p=0.083
LGD <10mm	26	59	p<0.001
HP >10mm	1	1	p=1.0
HP <10mm	20	70	p<0.001
O >10mm	0	0	P=1.0
O <10mm	7	24	p<0.001
Celkem	64	170	p<0.001

Na základě porovnání skupin neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem byl prokázán statisticky vysoce významný ($p<0.001$) přínos chromokolonoskopie pro záchyt těchto skupin lézí:

- Celkový počet všech lézí
- Low –grade adenomy menší než 10mm
- Hyperplastické léze menší než 10mm
- Ostatní non-neoplastické léze menší než 10mm

Statisticky významný přínos chromokolonoskopie naopak nebyl prokázán pro následující skupiny lézí:

- Kolorektální karcinom
- High-grade adenomy jakékoli velikosti
- Low-grade adenomy větší než 10mm
- Hyperplastické polypy
- Ostatní non-neoplastické léze větší než 10mm

Typy neoplastických i non-neoplastických lézí dle Pařížské klasifikace povrchových neoplazií jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8.

Tabulka č. 7: Typy detekovaných lézí dle Pařížské klasifikace

Typ léze	Ip	Is	Ila	Ilb	Ilc	III	Celkem
Neoplastické léze (NL) detekované nativně	3	20	13	0	0	0	36
Neoplastické léze (NL) detekované navíc při chromoendoskopii	0	9	29	1	0	0	39
NN léze detekované nativně	0	14	16	0	0	0	30
NN léze detekované navíc při chromoendoskopii	0	10	50	7	0	0	67
Σ	3	53	108	8	0	0	172

Tabulka č. 8: Porovnání typů detekovaných lézí neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)

Typ léze	Nativní kolonoskopie	Chromokolonoskopie	WPT
NEOPLASTICKÉ LÉZE (NL)			
Ip	2	2	p=1.0
Is	12	29	p=0.003
Ila	20	49	p<0.001
Ilb	0	1	p=0.317
Ilc	0	0	p=1.0
Celkem NL	34	73	p<0.001
NON-NEOPLASTICKÉ LÉZE (NN)			
Ip	0	0	p=1.0
Is	13	24	p=0.005
Ila	15	64	p <0.001
Ilb	0	7	p=0.020
Ilc	0	0	p=1.0
Celkem NN	28	95	p<0.001

Celkový počet lézí v tabulce č. 8 (168) je o 2 nižší proti tabulce č. 4 (170), protože v případě 2 detekovaných KRK se nejednalo o typ 0 (tedy časné povrchové léze)

Statistickým porovnáním typů detekovaných lézí neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem bylo prokázáno, že při chromokolonoskopii byl proti nativní endoskopii významně vyšší záchyt těchto skupin lézí:

- Celkový počet neoplastických lézí
- Ploché adenomy typu IIa
- Sésilné adenomy typu Is
- Celkový počet non-neoplastických lézí
- Non-neoplastické léze typu IIa
- Non-neoplastické léze typu Is
- Non-neoplastické léze typu IIb

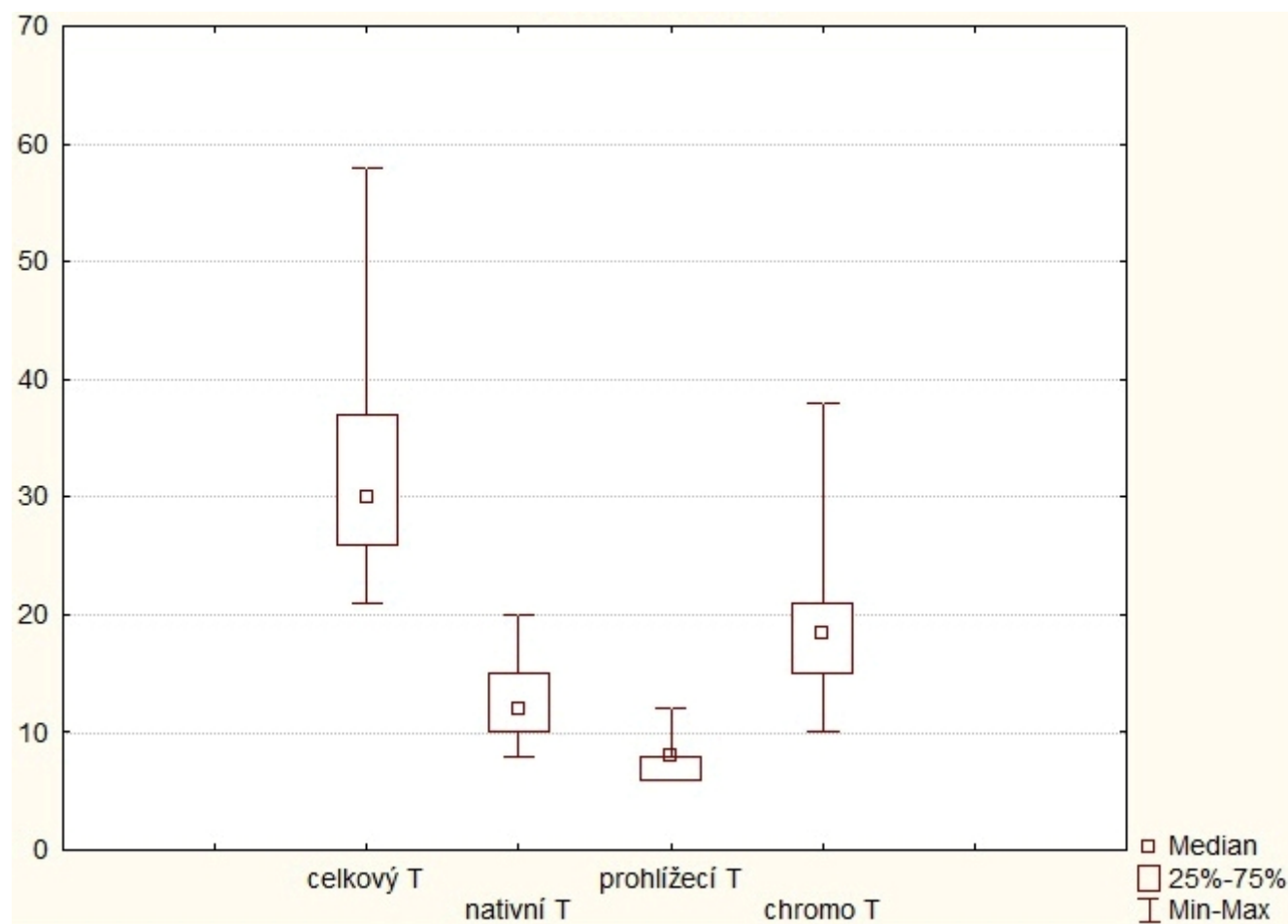
Statisticky významný přínos chromokolonoskopie nebyl prokázán pro polypoidní neoplastické léze typu Ip.

Průměrný čas nativní kolonoskopie byl 13 minut, z toho prohlížeč čas 8 min. Průměrný čas chromokolonoskopie byl 19 minut. Přesné zhodnocení časů vyšetření je uvedeno v tabulce č.9.

Tabulka č. 9: Porovnání časů (T) vyšetření neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)

Čas vyšetření (minuty)	N	Průměr	Medián	SD	IQR	Min	Max
Celkový T	58	32,31	30	7,82	26-37	21	58
Nativní T	58	13,09	12	3,05	10-15	8	20
Z toho prohlížeč T	58	7,74	8	1,65	6-8	6	12
Chromo T	58	19,24	18	5,814	15-21	10	38

Graf č. 1: Porovnání časů (T) jednotlivých vyšetření v minutách



Chromo T významně delší při srovnání s nativním T ($p < 0.0001$)

Průměrná spotřeba 0,1% roztoku metylénové modři na jedno vyšetření byla 55ml. Na jeden nativně nedetekovatelný adenom bylo tedy potřeba 28 minut vyšetřovacího času a 82ml 0,1% roztoku metylénové modři.

Chromoendoskopie měla statisticky vysoce významně ($p < 0,001$) delší celkový čas než nativní endoskopie.

Komplikace:

U jednoho nemocného došlo po polypektomii 8mm velkého LGD adenomu typu Is (viditelného nativně) třetí den po výkonu ke krvácení, které si vyžádalo třídní hospitalizaci bez nutnosti krevních převodů. Krvácení bylo ošetřeno naložením jednoho endoklipu EasyClip (Olympus Corporation). Další komplikace diagnostiky a terapie v souboru jsme nezaznamenali.

Recidivy primárního KRK:

V souboru jsme se během dispenzárních vyšetření setkali s nálezem karcinomu v oblasti anastomózy u dvou pacientů (3%), v jednom případě u nemocného po nízké resekci rekta 5 let po operaci, v druhém pak v oblasti sestupného tračníku 2 roky po operaci. U obou nemocných byly primární resekce sice hodnoceny jako R0, uvedené nálezy však vzhledem k časovému intervalu hodnotíme jako reziduální nemoc a ne pravou recidivu. U jedné nemocné ze souboru po operaci karcinomu rekta, která měla negativní nativní kolonoskopii i chromokolonoskopii včetně biopsií z oblasti anastomózy 1 rok po nízké resekci, byl za 6 měsíců po tomto vyšetření diagnostikován rozsáhlý symptomatický extramurální tumor s prorůstáním do rekta. Celkově bylo v souboru tedy zaznamenáno 4,8% karcinomů v oblasti primární anastomózy po resekci, ve všech případech se jednalo o reziduální nemoc.

3.4. Diskuse

V endoskopické části práce jsme prokázali, že chromokolonoskopie s 0,1% roztokem metylénové modři je prakticky realizovatelnou dispenzární metodou pro endoskopické sledování nemocných po resekci KRK. Tato metoda vyžaduje delší vyšetřovací čas a použití barviva, avšak je schopna zvýšit počet detekovaných neoplastických lézí, především plochých adenomů typu Ila. Otevřenou otázkou zůstává, jaké místo by tato metoda měla mít v dispenzárním programu nemocných po resekci KRK.

Nemocní po resekci KRK jsou ohroženi jednak reziduální nemocí, která se manifestuje v oblasti anastomózy a dále metachronními de novo vzniklými karcinomy. V případě reziduální nemoci v kolon (2-4% nemocných) se v drtivé většině případů jedná o extramurální pokročilý tumor a dispenzární endoskopické kontroly obvykle nevedou ke zlepšení přežití. Ohlsson ve své práci randomizoval 53 nemocných po chirurgickém výkonu k endoskopickému sledování, kontrolní skupina 54 nemocných pak sledování neměla. Neprokázal rozdíly v recidivách KRK (32% u endoskopicky sledovaných versus 33% u kontrolní skupiny). Pětileté přežití skupin se rovněž statisticky nelišilo [259]. Je ovšem prokázáno, že intenzivní endoskopické dispenzární intervaly mohou zlepšit přežití u nemocných s reziduální nemocí, popřípadě lokální recidivou tumorů rekta, která je až 10x častější a závisí na operační technice. Renehan ve své metanalýze prokázal, že recidivy karcinomů rekta byly v případě intenzivního endoskopického sledování zjištěny o 9 měsíců dříve a byly častěji lokalizované a tedy kurativně řešitelné [260]. V našem souboru jsme karcinom v oblasti anastomózy diagnostikovali u dvou pacientů, u další nemocné s karcinomem rekta byla rozsáhlý extramurální karcinom s prorůstáním do rekta diagnostikován pouhého půl roku po negativní dispenzární kolonoskopii na základě symptomů (enterorhagie). Obě endoskopicky diagnostikované recidivy byly viditelné již v nativním endoskopickém obraze bílým světlem. Na základě literárních dat i našich zkušeností tedy lze důvodně předpokládat, že kvalitnější posouzení anastomózy s pomocí chromoendoskopie, případně dalších pokročilých technik (zvětšovací chromoendoskopie či elektronická chromoendoskopie) má jen velmi malý potenciál pro zlepšení prognózy nemocných. Prostor pro zlepšení diagnostiky reziduální nemoci a prognózy nemocných zde logicky mají spíše frekventnější endoskopické intervaly, což je reflektováno i v současných doporučeních intenzivního endoskopického sledování především anastomóz po nízké resekci rekta.

Incidence pravých metachronních karcinomů je pak odhadována na 0,35%/rok. Cali ve své metaanalýze rovněž prokázal, že metachronní karcinomy jsou detekovány v časnějších stádiích než původní primární karcinom [261]. Endoskopická dispenzarizace spojená s preventivním odstraňováním adenomů je v prevenci vzniku metachronních karcinomů účinná. Doporučení jednotlivých endoskopických společností stran dispenzárních intervalů se mírně liší, obecně klíčový je především nález při prvním úplném kolonoskopickém vyšetření v době diagnózy (indexová kolonoskopie) [247]. Je totiž prokázáno, že nejvyšší riziko metachronních adenomů a karcinomů mají nemocní, u kterých jsou v době diagnózy KRK diagnostikovány synchronní adenomy. V italské prospektivní studii s celkem 314 nemocnými byla incidence metachronních neoplastických lézí více než dvojnásobně vyšší, pokud u nich byla dříve při diagnóze KRK diagnostikována synchronní neoplastická léze. Zvýšená incidence metachronních neoplazií přetrvávala po celé pětileté období trvání studie [251].

V současnosti však také víme, že běžná kolonoskopie bílým světlem není dokonalou metodou vyšetření střeva. V tandemových endoskopických studiích z konce 90. let bylo prokázáno přehlédnutí až 6% pokročilých adenomů (větších než 10mm). Rex ve své studii s tandemovými kolonoskopiemi prokázal přehlédnutí celkem 24% všech adenomů! (27% pro adenomy do 5mm, 13% pro adenomy 6-9mm a 6% pro adenomy od 10mm) [262]. V souvislosti s dostupností metody CT kolonografie bylo ve specializovaných centrech v některých klinických studiích prokázáno endoskopické přehlédnutí až 12-17% pokročilých adenomatózních polypů [196, 263]. Riziko konverze těchto pokročilých adenomů na karcinom je odhadováno na 1% ročně [264]. Vzhledem k vysoké incidenci metachronních karcinomů v prvních letech po operaci KRK bylo v roce 2006 odbornými společnostmi přehodnoceno původní doporučení provedení jedné indexové kolonoskopie v době diagnózy kolorektálního karcinomu s další kontrolou po třech letech v případě negativního nálezu. Nově bylo do dispenzárního programu zařazeno obligatorní kolonoskopické vyšetření po jenom roce, další endoskopické intervaly jsou pak určeny v závislosti na jeho výsledku [247]. V této souvislosti můžeme spekulovat, že vysoce kvalitně provedené úplné indexové kolonoskopické vyšetření v době diagnózy (včetně optimální přípravy a s využitím chromoendoskopie) by při negativním nálezu mohlo být pro nemocné s KRK dostačující. Metachronní karcinomy totiž mohou být následkem přehlédnutí pokročilých adenomů či již synchronních karcinomů při indexové kolonoskopii. Potvrzení tohoto předpokladu by však kromě vlastního provedení chromokolonoskopie vyžadovalo dlouhodobé sledování souboru nemocných.

Dalším aspektem, ke kterému je nutno přihlídnout, je fakt, že až 30% tumorů v kolon je primárně nepolypózních [253, 254]. Pro záchyt těchto neoplazií jsou doporučeny různé metody, které jsou závislé na přístrojové technologii, technice endoskopisty a rovněž způsobu přípravy kolon [255] (menší insuflace během endoskopie, optimalizace přípravy střeva, z technologických inovací především endoskopie s vysokým rozlišením, NBI a autofluorescence).

Chromoendoskopie jednoznačně patří mezi způsoby, kterými můžeme zlepšit vizualizaci plochých lézí během běžné endoskopie bílým světlem a je také k tomuto účelu doporučena [222]. Chromoendoskopie prokazatelně zvyšuje záchyt plochých neoplastických lézí v kolon, její praktická aplikace není vázána na dodatečné investice do přístrojového vybavení, může ji tedy provádět jakýkoli endoskopista v ČR. Obvykle je v kolon používán 0,1% roztok indigokarmínu, což je kontrastní barvivo, které se do sliznice nevstřebává [265]. Nevýhodou jeho užití je nutnost opakované aplikace roztoku na některé oblasti, ze kterých vlivem gravitace barvivo stéká a z toho vyplývající krátkodobá vizualizace reliéfu sliznice. Metodika chromoendoskopie je některými autory považována za příliš náročnou na čas a nepohodlnou vzhledem k nutnosti opakovaného zavádění sprejovací kanyly s barvivem [266]. I v našem souboru jsme prokázali významné prodloužení vyšetřovacího času vzhledem k nativní kolonoskopii. Současné varianty elektronické chromoendoskopie, které byly zmíněny v přehledu problematiky (NBI firmy Olympus, FICE firmy Fujinon, iSCAN firmy Pentax) tento problém částečně řeší.

Metylénová modř patří mezi absorpční barviva. Po aplikaci do lumen je absorbována cylindrickým epitelem střeva i kolon. Bývá užívána při diagnostice specializované intestinální metaplazie v Barretově jícnu [267] a gastrické intestinální metaplazie [268]. V kolon její použití převažuje především v diagnostice dysplázie v terénu ulcerózní kolitidy. Kiesslich randomizoval celkem 263 pacientů s dlouhotrvající ulcerózní kolitidou na klasickou kolonoskopii se segmentárními biopsiemi a chromokolonoskopii po nabarvení 0,1% roztokem metylénové modři. Ve skupině s použitím metylénové modři prokázal vyšší záchyt intraepiteliálních neoplazií a častěji také mohl použít cílené biopsie [86]. Na našem pracovišti používáme roztok metylénové modři k chromoendoskopii v kolon od roku 2003 po osobních zkušenostech s prací japonského endoskopisty s tímto barvivem [227]. Stejně jako u indigokarmínu získáme při aplikaci roztoku metylénové modři sliznici kolon v úvodu reliéfové barvení. Následný průběh chromodiagnostiky se však od barvení indigokarmínem liší, protože dochází ke vstřebání barviva, dlouhodobému sytému modrému zbarvení sliznice. Případné oblasti s nižším či žádným zbarvením obvykle odpovídají neoplastickým či

zánětlivým změnám. Delší přetrvávání zbarvení sliznice můžeme s výhodou využít například při zvětšovací chromokolonoskopii. Metylénová modř se vylučuje močí, vyšetřovaného je tedy nutno upozornit na modrozelenou barvu moči po vyšetření. Někteří autoři vyslovili v souvislosti s použitím kombinace metylénové modři a bílého světla při gastrointestinální endoskopii obavy z možného oxidativního poškození DNA střevního epitelu s následnou hypotetickou akcelerací kancerogeneze, klinický dopad tohoto zjištění však zatím nebyl prokázán [269].

Během chromoendoskopie roztokem 0,1% metylénové modři je barvivo aplikováno do lumen střeva s pomocí sprejovacího katetru. Opakované zavádění katetru a aplikace barviva jsou samozřejmě pro vyšetřujícího endoskopistu zatěžující a dále prodlužují čas výkonu. Vzhledem k tomu se jako atraktivní jeví možnost aplikace perorální aplikace metylénové modři před vyšetřením. Repici ve své pilotní studii na zdravých dobrovolnících s preparátem metylénové modři ve formě tablet s řízeným uvolňováním (MMX) prokázal, že kolonická absorpce perorální metylénové modři trvá 5-20 hodin. Sliznice kolon by tedy zůstala nabarvena i po adekvátní přípravě před vyšetřením. Tato recentní studie představuje určitou naději pro větší rozšíření chromoendoskopie v budoucnu [270].

Pro kvalitní chromoendoskopii je ovšem zcela nezbytná optimální příprava střeva. V našem souboru jsme u čtyř nemocných nedosáhli uspokojivé přípravy a chromoendoskopii jsme tedy nemohli provést. Tito nemocní byli následně vyřazeni ze statistického zpracování. Dalším parametrem, který prokazatelně zvyšuje záchyt neoplastických lézí v kolon při endoskopickém vyšetření, je prohlížeč čas [271]. Tento byl v našem souboru sledován jak při nativním vyšetření, tak při chromoendoskopii. V současnosti je jako minimální prohlížeč čas doporučeno 6 minut [191]. Tento čas byl v našem souboru dodržen či překročen ve všech případech nativních vyšetření, během chromoendoskopie byl prohlížeč čas dále významněji prodloužen. Je tedy otázkou, zdali kromě vlastní chromoendoskopie nepřispělo k významně zvýšenému záchytu plochých neoplastických lézí i samotné prodloužení času prohlížení sliznice, ke kterému během chromoendoskopie došlo. Mohlo tedy dojít k efektu tandemové kolonoskopie s následným nárůstem detekce adenomů. Zvýšení detekce adenomů v souboru však mělo vysokou statistickou významnost, pro kterou případné 10% navýšení detekce adenomů nestačí.

Součástí posuzování rozdílů v úspěšnosti detekce adenomů mezi jednotlivými endoskopisty jsou i procenta detekovaných adenomů u nemocných nad 50 let. Současným standardem je detekce alespoň jednoho adenomu u 25 % mužů a 15 % žen [255]. V našem

souboru byl vliv tohoto parametru na výsledky vyloučen tím, že všichni pacienti byli vyšetřeni jedním endoskopistou.

3.5. Závěry endoskopické části práce:

1. Totální chromokolonoskopie s použitím 0,1% roztoku metylénové modři je proveditelná u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu, v našem souboru jsme vyšetření touto metodou byli schopni provést u 94% nemocných (58/62). Zásadní podmínkou pro proveditelnost metody je dokonalá příprava kolon. Metoda vyžaduje významné prodloužení vyšetřovacího času a dostatečné množství barviva k dispozici.
2. Použití chromokolonoskopie vedlo při porovnání se standardní endoskopií ke statisticky významnému zvýšení zachytu celkového počtu lézí (neoplastických i non-neoplastických). Došlo ke statisticky významnému zvýšení zachytu plochých lézí typu IIa a sesilních Is dle Pařížské klasifikace (neoplastických i non-neoplastických), jednalo se o léze menší než 10mm. Chromokolonoskopie umožnila diagnostiku nativně neviditelných pokročilých adenomů, obě recidivy karcinomu v anastomóze byly viditelné nativně.
3. Chromokolonoskopie splňuje kritéria pro kvalitní „indexovou“ kolonoskopii po resekci kolorektálního karcinomu, na základě které lze určit dispenzární intervaly kolonoskopických vyšetření. Jeví se ale nepravděpodobné, že by metoda měla přínos časnou diagnostiku reziduální nemoci či recidivy v oblasti anastomózy u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu.

4. Vlastní práce – Epidemiologická část

4.1. Cíle epidemiologické části práce:

1. Posoudit výskyt rizikových faktorů kolorektálního karcinomu a jejich znalost u nemocných po resekci KRK a jejich příbuzných prvního stupně.
2. Srovnat výskyt nehereditárních rizikových faktorů u nemocných po resekci KRK s výskytem těchto faktorů u jejich příbuzných prvního stupně
3. Posoudit současný stav screeningu u příbuzných prvního stupně nemocných s KRK a jejich ochotu zapojit se do screeningu.

Hlavní nulová hypotéza:

- Výskyt rizikových faktorů kolorektálního karcinomu a jejich znalost u nemocných po resekci KRK a jejich příbuzných prvního stupně se neliší.

Sekundární hypotéza:

- Praktický screening příbuzných prvního stupně nemocných s kolorektálním karcinomem odpovídá současným odborným doporučením.

Hlavní sledovaná veličina:

- Přítomnost některých rizikových či protektivních faktorů KRK (hodnota BMI, kouření, příjem tuků ve stravě, preference bílého masa, příjem ovoce a zeleniny, příjem mléčných výrobků, pohybová aktivita) u nemocných po resekci KRK a jejich příbuzných prvního stupně

Sekundární sledované veličiny:

- Informovanost nemocných po resekci KRK a jejich příbuzných prvního stupně o rizikových faktorech kolorektálního karcinomu
- Metoda a načasování dosavadního screeningu KRK u příbuzných prvního stupně

4.2. Soubor nemocných a metodika

Nemocní po resekci kolorektálního karcinomu

Soubor tvoří celkem 62 nemocných po resekci kolorektálního karcinomu, kteří byli v rámci dispenzárního sledování odesláni v období od října 2005 do července 2007 ke kolonoskopickému vyšetření na endoskopické pracoviště Beskydského gastrocentra Nemocnice ve Frýdku-Místku. V souboru převažovali nemocní po resekci karcinomu sigmoidea (29 nemocných, tedy 47%), podrobné rozložení lokalizace resekovaného kolorektálního karcinomu je uvedeno v tabulce č. 3 v endoskopické části práce.

Se všemi nemocnými byl vypracován rodokmen a vyplněn dotazník se zaměřením na diagnózu onemocnění, rizikové faktory kolorektálního karcinomu a jejich znalost (viz přílohy).

Všem nemocným po resekci kolorektálního karcinomu byly vydány epidemiologické dotazníky pro všechny jejich příbuzné prvního stupně (PPS) k předání uvnitř rodiny. Celkem bylo vydáno 160 dotazníků (53 pro sourozence, 107 pro děti). Všichni nemocní po resekci kolorektálního karcinomu souhlasili s doručením dotazníků svým příbuzným prvního stupně, nejvíce bylo vydáno celkem 6 dotazníků u dvou nemocných po resekci KRK. Dotazníky byly kromě rizik kolorektálního karcinomu zaměřeny i na dosavadní screening tohoto onemocnění u příbuzných prvního stupně (viz příloha). Dotazníky pro příbuzné prvního stupně byly vydávány s průvodním vysvětlujícím dopisem a názorným návodem k vyplnění. K dotazníkům byla přiložena obálka s předepsanou zpětnou adresou pracoviště a nalepenou platnou známkou.

Příbuzní prvního stupně

Soubor tvoří celkem 67 příbuzných prvního stupně (26 sourozenců, 41 potomků) nemocných po resekci kolorektálního karcinomu, kteří vyplnili příslušný dotazník a odeslali jej poštou k vyhodnocení.

Oba soubory byly posouzeny metodami deskriptivní statistiky a k posouzení významnosti rozdílů mezi skupinami byly použity parametrický chí-kvadrát test a oboustranný Fischerův exaktní test. Analýzy byly provedeny s pomocí programů SPSS verze 19 a Statistica verze 9.

4.3. Výsledky

Pacienti po resekci kolorektálního karcinomu: dotazník vyplnilo všech 62 nemocných.

Příbuzní prvního stupně: dotazník vyplnilo a zaslalo zpět celkem 42% oslovených (67/160).

Mírně vyšší compliance s vyplněním dotazníku byla u sourozenců (49%, 26 z 53 oslovených), než u potomků (38%, 41 ze 107 oslovených).

Základní charakteristika analyzovaného souboru je uvedena v tabulce č. 10.

Tabulka č. 10: Základní charakteristika souboru nemocných po resekci KRK a PPS

	Pacienti po resekci KRK, N=62	Příbuzní prvního stupně, N=67
Věk	Ø 67.4 let (min 46, max 82, SD ±8)	Ø 49.5 let (min 23, max 75, SD ±12.7)
BMI	Ø 29.1 (min 19.3, max 41.1, SD ±4.4)	Ø 27.6 (min 20.1, max 43.8, SD ±4.6)

Diagnóza KRK u nemocných po resekci KRK:

U 8 nemocných (13%) byla diagnóza kolorektálního karcinomu zjištěna v asymptomatickém stadiu, z toho v 6 případech na podkladě screeningového programu metodou TOKS a ve dvou případech náhodně při kolonoskopickém vyšetření z jiných důvodů. U dvou nemocných byla pozitivita TOKS až při druhém, respektive třetím vyšetření (po 2 respektive 4 letech). V 54 (87%) případech byla tedy diagnóza stanovena u symptomatického nemocného. Průměrné období od začátku symptomů k diagnóze bylo 4 měsíce a tři týdny. Data jsou uvedena v tabulce č. 11.

Tabulka č. 11: Způsob stanovení diagnózy KRK u nemocných v souboru

Diagnóza KRK	Počet nemocných (%)
Typické symptomy (změny stolice, bolesti břicha, rezistence)	43 (69%)
Nespecifické symptomy (anémie, váhový úbytek)	11 (18%)
Asymptomatický náhodný záchyt	2 (3%)
Screeningový program (gTOKS)	6 (10%)

Informovanost o rizikových faktorech u nemocných po resekci KRK

O rizikových faktorech kolorektálního karcinomu a prevenci jeho vzniku bylo před operací KRK dostatečně informováno pouze 18% nemocných (11/62). V pooperačním období ještě před zařazením do studie informovanost nemocných stoupla na 65% (40/62), což je statisticky významné (chi kvadrát $p < 0.001$).

Nádorová onemocnění v rodinné anamnéze nemocných po resekci KRK

Celkem 12 pacientů (19.4%) mělo v rodině pokrevního příbuzného s kolorektálním karcinomem (11 jednoho, 1 dva). Dle provedeného rodokmenu nesplňoval žádný nemocný diagnostická kritéria Lynchova syndromu (Amsterdam II). 3 pacienti měli v rodinné anamnéze karcinom žaludku a 2 karcinom pankreatu.

Nehereditární rizikové faktory nemocných po resekci KRK

Diabetes mellitus byl přítomen u 19 nemocných (31%), idiopatický střevní zánět u 3 (5%, 1x Crohnova choroba, 2x ulcerózní kolitida).

Užívání kyseliny acetylsalicylové a nesteroidních antiflogistik

Nemocní užívali kyselinu acetylsalicylovou ve 23 případech (37%) a nesteroidní antiflogistika ve 20 případech (32%).

Srovnání vybraných nehereditárních parametrů životního stylu u obou skupin.

Výsledky jednotlivých parametrů a statistická významnost rozdílu je uvedena v tabulkách č. 12, 13 a 14.

Tabulka č. 12: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a skupiny příbuzných prvního stupně:

Parametr	Pacienti po resekci KRK, N=62	Příbuzní prvního stupně, N=67	Chí-kvadrát
Pohlaví	Muži 35, Ženy 27	Muži 37, Ženy 30	p=0,724
Kouření	26/62 (42%)	25/67 (37%)	p=0,592
Omezuje tuky	24/62 (39%)	39/67 (58%)	p=0,027
Preference bílého masa	27/62 (44%)	39/67 (58%)	p=0,096
Přisolování stravy	33/62 (53%)	28/67 (42%)	p=0,194
Ovoce a zelenina denně	33/62 (53%)	36/67 (54%)	p=0,954
Mléčné výrobky denně	34/62 (55%)	26/67 (39%)	p=0,068
Abusus alkoholu	48/62 (77%)	56/67 (84%)	p=0,376
Abusus piva	39/62 (63%)	52/67 (78%)	p=0,067
Vyšší pohybová aktivita	50/62 (81%)	51/67 (76%)	p=0,533

Příbuzní prvního stupně oproti pacientům po resekci KRK významně častěji omezovali tuky v dietě. V ostatních parametrech se skupiny nelišily.

Tabulka č. 13: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a podskupiny příbuzných prvního stupně - sourozenců:

Parametr	Pacienti po resekci KRK, N=62	PPS - sourozenci N=26	Chí-kvadrát
Pohlaví	Muži 35, Ženy 27	Muži 9, Ženy 17	p=0,033
Kouření	26/62 (42%)	11/26 (42%)	p=0,592
Omezuje tuky	24/62 (39%)	19/26 (73%)	p=0,003
Preference bílého masa	27/62 (44%)	18/26 (69%)	p=0,028
Přisolování stravy	33/62 (53%)	8/26 (31%)	p=0,054
Ovoce a zelenina denně	33/62 (53%)	18/26 (69%)	p=0,165
Mléčné výrobky denně	34/62 (55%)	7/26 (39%)	p=0,017
Abusus alkoholu	48/62 (77%)	20/26 (77%)	p=0,960
Abusus piva	39/62 (63%)	16/26 (62%)	p=0,904
Vyšší pohybová aktivita	50/62 (81%)	17/26 (65%)	p=0,126

Příbuzní prvního stupně – sourozenci proti pacientům po resekci kolorektálního karcinomu významně častěji omezovali tuky a preferovali bílé maso. Pacienti po resekci kolorektálního karcinomu pak častěji denně konzumovali mléčné výrobky. V ostatních parametrech se skupiny nelišily.

Tabulka č. 14: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a podskupiny příbuzných prvního stupně - potomků:

Parametr	Pacienti po resekci KRK, N=62	PPS - potomci, N=41	Chi square
Pohlaví	Muži 35, Ženy 27	Muži 28, Ženy 13	p=0,228
Kouření	26/62 (42%)	14/41 (34%)	p=0,853
Omezuje tuky	24/62 (39%)	20/41 (49%)	p=0,312
Preference bílého masa	27/62 (44%)	21/41 (51%)	p=0,312
Přisolování stravy	33/62 (53%)	20/41 (49%)	p=0,659
Ovoce a zelenina denně	33/62 (53%)	18/41 (44%)	p=0,354
Mléčné výrobky denně	34/62 (55%)	19/41 (46%)	p=0,398
Abusus alkoholu	48/62 (77%)	36/41 (88%)	p=0,184
Abusus piva	39/62 (63%)	36/41 (88%)	p=0,005
Vyšší pohybová aktivita	50/62 (81%)	34/41 (83%)	p=0,770

Příbuzní prvního stupně – potomci proti pacientům po resekci kolorektálního karcinomu významně častěji konzumovali denně pivo. V ostatních parametrech se skupiny nelišily.

Změny životního stylu po operaci KRK:

50 % aktivních kuřáků přestalo kouřit po operaci, 26% nemocných provedlo pozitivní změny diety (zvýšení množství ovoce a zeleniny, vlákniny redukce červeného masa).

Pohybová aktivita po operaci byla zvýšená proti období před diagnózou u 10 (16%) nemocných, ke snížení po operaci naopak došlo u 29 (47%) nemocných. 23(37%) nemocných pak udalo pohybovou aktivitu před i po operaci stejnou.

Informovanost příbuzných prvního stupně o riziku KRK:

Celkem 79% příbuzných prvního stupně (53/67) vědělo, že jejich příbuzenský vztah k nemocnému je spojen s vyšším rizikem kolorektálního karcinomu. O rizikových faktorech kolorektálního karcinomu a prevenci jeho vzniku bylo před obdržáním dotazníku dostatečně informováno 46% příbuzných prvního stupně (31/67). Po přečtení průvodního dopisu a vyplnění dotazníku informovanost stoupla na 66% (44/67), což je statisticky významné (chí-kvadrát $p=0,024$).

Screening KRK u příbuzných prvního stupně:

Do screeningu KRK se v době obdržení dotazníku již zapojilo 19 příbuzných prvního stupně (28%). Průměrný věk zapojení do screeningového programu byl 53 let (min 18, max 73, $SD \pm 13.05$). Metody použité ve screeningu a posouzení podskupiny ve věku nad 40 let jsou uvedeny v tabulce č. 15.

Tabulka č. 15: Použité metody screeningu u příbuzných prvního stupně

Metoda screeningu	PPS (N=67)	PPS nad 40 let (N=51)
TOKS	14/67 (21%)	11/51 (22%)
Kolonoskopie	5/67 (7%)	4/51 (8%)
Žádný screening	48/67 (72%)	36/51 (70%)

Na základě informací z dotazníku a průvodního dopisu uvedlo dalších 33 (49%) příbuzných prvního stupně, že se aktivně zapojí do screeningového programu. Zbývajících 15 příbuzných prvního stupně (23%) se do screeningového programu nehodlá zapojit ani v budoucnu. Postoje ke screeningu u všech příbuzných prvního stupně a u příbuzných prvního stupně starších než 40 let jsou uvedeny v tabulce č. 16.

Tabulka č. 16: Compliance příbuzných prvního stupně se screeningem KRK

Screening	PPS (N=67)	PPS nad 40 let (N=51)
Již se účastní	19/67 (28%)	15/51 (29%)
Bude se účastnit	33/67 (49%)	25/51 (49%)
Nebude se účastnit	15/67 (23%)	11/51 (22%)

Při statistickém porovnání porovnání podskupin příbuzných prvního stupně dle věkové hranice 40 a 50 let nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v compliance se screeningem mezi mladšími a staršími příbuznými prvního stupně (pro věkovou hranici 40 let $p=0,743$ oboustranný Fisherův exaktní test, pro věkovou hranici 50 let $p=0,664$ chí-kvadrát test)

4.4. Diskuse

V epidemiologické části naší práce jsme prokázali velké odlišnosti mezi současnými odbornými doporučeními pro sledování příbuzných prvního stupně a reálnou klinickou praxí. Je zřejmé, že příčiny tohoto stavu si vyžadují hlubší analýzu.

Rizikové faktory KRK

Rodinná anamnéza je kromě věku nejvýznamnějším a současně jedním z nejběžnějších rizikových faktorů KRK. Odhaduje se, že asi 10% populace má v rodině přímého příbuzného s KRK a tedy nejméně 2-3 násobně vyšší riziko KRK [60, 272]. Je prokázáno, že u příbuzných nemocných s KRK je vnímání rizika KRK zvýšeno, tato skutečnost platí především pro ženy. V Montgomeryho dotazníkové studii provedené u 522 nemocných bylo prokázáno vnímání zvýšeného familiárního rizika onemocnění u kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, diabetu mellitu a srdečních chorob. U žen dokonce stačil ke zvýšenému vnímání rizika jakýkoli, i nepříbuzenský vztah k nemocnému. [273]. V naší studii potvrzuje zvýšené vnímání rizika onemocnění KRK ze strany příbuzných prvního stupně. Zvýšeného rizika vyplývajícího z rodinné anamnézy si bylo vědomo 79% příbuzných prvního stupně, což představuje téměř dvojnásobek respondentů při srovnání s všeobecnou populací v ČR. Podle studie Evropské gastroenterologické federace (UEGF) z roku 2003 zná familiární riziko KRK pouze 44% populace v ČR [274]. Zcela odlišná je ovšem situace v případě ostatních nehereditárních rizikových faktorů KRK. Nemocní s KRK v dotazníku udávali poznání nehereditárních rizik kolorektálního karcinomu až v souvislosti s diagnózou onemocnění, jejich příbuzní prvního stupně pak potvrdili významné zlepšení informovanosti až v souvislosti s oslovením prostřednictvím studie.

V nehereditárních rizikových faktorech se skupiny nemocných po resekci KRK a příbuzných prvního stupně významně lišily pouze u sourozenců, jejichž odpovědi naznačují posun k zdravějšímu životnímu stylu (nižší příjem tuků, preference bílého masa), u potomků byl naopak zjištěn významně vyšší abusivní pití. Nemocní po resekci KRK i jejich příbuzní prvního stupně se významně nelišili v body mass indexu (BMI), kdy jsme prokázali průměr v pásmu nadváhy v obou skupinách. Mezi nemocnými po resekci KRK a jejich příbuznými nebyl prokázán ani rozdíl v zastoupení kuřáků, v obou skupinách byla více než třetina probandů kuřáky. Dle našeho názoru je tedy pravděpodobné, že kromě sdílení familiárního rizika se na celkovém riziku onemocnění KRK u příbuzných prvního stupně významně podílí i sdílení rizikových faktorů životního stylu uvnitř jednotlivých rodin.

Přínos intervence životního stylu je pravděpodobný u zdravých příbuzných prvního stupně, kdy můžeme předpokládat minimalizaci nehereditárního rizika. Intervence životního stylu ve smyslu kontroly váhy a dostatečné fyzické aktivity je ovšem doporučena American Cancer Society (ACS) i u nemocných po resekci KRK během léčby a v následujícím období dispenzarizace. Pokud je u nemocného diagnostikován kolorektální karcinom, pro jeho přežití je především klíčová adherence ke komplexní onkologické léčbě a k následné dispenzarizaci. Konkrétní efekt intervencí jednotlivými nutrieny u nemocných po resekci KRK nebyl prokázán, některé studie ale prokázaly, že pravidelná fyzická aktivita a nepřítomnost obezity jsou u nemocných s KRK spojeny s lepší vyšší kvalitou života a delším přežitím [275]. Meyehardt ve své prospektivní studii publikované v roce 2007 analyzoval stravovací návyky 1009 nemocných po chirurgické resekci a následné adjuvantní chemoterapii pro stadium III kolorektálního karcinomu. Podle stravovacích návyků byli nemocní rozděleni na nemocné se „západním“ typem diety s vysokým příjmem tuků, masa a sladkostí a nemocné s „rozumným“ typem diety s vyšším zastoupením ovoce, zeleniny a ryb. Nemocní byli sledováni do doby rekurence KRK nebo úmrtí, střední doby sledování byla 5 let. Přežití nemocných bylo významně negativně asociováno s ponecháním takzvané „západní“ diety [276]. Studie se ovšem podrobně nezabývala jednotlivými komponentami diety.

V našem souboru nemocných po resekci KRK provedlo pozitivní změny diety ve smyslu zvýšení množství ovoce a zeleniny, zvýšení příjmu vlákniny a redukce příjmu červeného masa po operaci 26% pacientů. U 47% nemocných však po operaci došlo ke snížení pohybové aktivity.

Užívání kyseliny acetylsalicylové ani nesteroidních antiflogistik není u nemocných po resekci KRK ani jejich příbuzných prvního stupně z indikace prevence KRK doporučeno. Potenciální přínos převyšují rizika dlouhodobé terapie [153]. V našem souboru užívala tyto léky třetina nemocných, vždy z jiné (kardiovaskulární) indikace.

Dle našeho názoru zjištěná data podtrhují nutnost komplexní intervence životního stylu v rámci celé rodiny nemocného s kolorektálním karcinomem, která bude zahrnovat i všechny příbuzné prvního stupně.

Diagnostika KRK u nemocných

Diagnóza KRK u nemocných byla u 54 (87%) nemocných stanovena na základě symptomů, které trvaly v průměru déle než 4 měsíce. Pouze v 6 (10%) případech byla diagnóza stanovena v rámci screeningu formou gTOKS. Pro efektivitu screeningu formou gTOKS je nezbytné tento provádět opakovaně [166], což můžeme v našem souboru potvrdit případem asymptomatického nemocného s KRK, u kterého byl gTOKS pozitivní až při třetím vyšetření. V souboru tedy převažovala symptomatická diagnostika KRK, změnu tohoto nepříznivého parametru lze zřejmě očekávat v blízké budoucnosti v souvislosti s probíhající mediální kampaní a změnami parametrů screeningového programu (zařazení primární screeningové kolonoskopie) [234]. Další potenciál pro zlepšení diagnostiky v rámci screeningu KRK v ČR bude mít jistě přechod na imunochemický TOKS, který má vyšší specifitu a senzitivitu než guajakový TOKS. Kvantitativní iTOKS dále umožňuje konkrétní nastavení detekční cut-off hladiny, která má zásadní vliv na specifitu testu a následný počet indikovaných kolonoskopií [173]. V době diagnózy KRK u nemocných v naší studii nebyl iTOKS v ČR ještě k dispozici.

Screening u příbuzných prvního stupně

U příbuzných prvního stupně je doporučeno zahájit kolonoskopický screening již ve 40 letech [61]. Mladší věk je doporučen proto, že riziko kolorektálního karcinomu u příbuzných prvního stupně v 40 letech je zhruba stejné jako riziko kolorektálního karcinomu u populace s průměrným rizikem v 50 letech věku. Celkové riziko KRK je u příbuzných prvního stupně dvojnásobné až trojnásobné proti běžné populaci.[272]. V případě negativního nálezu při kolonoskopickém vyšetření je u asymptomatického nemocného doporučena další kolonoskopie v 5 letém intervalu. Studie prokázaly až dvojnásobnou prevalenci adenomů u příbuzných prvního stupně ve věku 50 let proti populaci s průměrným rizikem (27-39% versus 13-26%) [277, 278].

Menges ve své studii v roce 2006 prokázal významně vyšší prevalenci adenomů u příbuzných prvního stupně již ve věku 40-50 let při porovnání s běžnou populací (18,9% versus 8,2%, $p=0,001$). V jeho práci byla rovněž prokázána tendence k proximální lokalizaci neoplazií u příbuzných prvního stupně, kdy 52% neoplastických lézí bylo lokalizována proximálně od sigmoidea [279]. U příbuzných prvního stupně proto nelze použít sigmoideoskopii jako akceptovatelnou metodu screeningu. Je tedy doporučena kolonoskopie jako primární screeningová metoda a to již od 40 let věku. U příbuzných prvního stupně je dále prokázán rychlejší růst adenomů. Almendingen 4x rychlejší růst adenomů v této rizikové

skupině prokázal ve své prospektivní studii se sledováním růstu polypů do velikosti 9mm po dobu 3 let (polypy o velikosti 10mm a větší byly endoskopicky odstraněny) [63]. Uvedená skutečnost ospravedlňuje kratší screeningové intervaly.

Některou z forem screeningu absolvovalo v naší studii pouze 30% příbuzných prvního stupně, kteří v době vyplnění dotazníku měli 40 a více let (15/51). Převažoval screening formou TOKS u 11 příbuzných prvního stupně, pouze u 4 příbuzných prvního stupně byla použita kolonoskopie jako správná screeningová metoda. Jako adekvátní můžeme tedy hodnotit sledování příbuzných prvního stupně pouze v 8% případů (4/51). Jako nevhodné se rovněž jeví pozdní načasování screeningu, průměrný věk nemocných v době vstupu do screeningového programu byl 53 let, tedy o 13 let vyšší než je doporučeno.

U příbuzných prvního stupně nemocných s KRK je prokázána téměř dvojnásobná compliance se screeningem KRK proti běžné populaci [280]. V našem souboru rozhodnutí zúčastnit se screeningu projevilo 78% příbuzných prvního stupně (52/67). Zajímavou skutečností je, že zbývajících 22% PPS se nehodlá screeningu v budoucnu účastnit, bez ohledu na znalost svého zvýšeného rizika. V tomto negativním stanovisku nebyl významný rozdíl mezi mladšími a staršími příbuznými prvního stupně.

Návratnost dotazníků

Zjevným limitem validity získaných epidemiologických informací od příbuzných prvního stupně je nízká návratnost dotazníků. Zatímco nemocní po resekci kolorektálního karcinomu souhlasili s poskytnutím odpovědí při osobní intervenci ve 100% případů, příbuzní prvního stupně odeslali vyplněný dotazník pouze ve 42% (67/160). Hlavatý et al. ve své práci s příbuznými prvního stupně z roku 2006 dosáhli návratnosti pouze 17,3% [281]. Určitou bariérou intervence uvnitř rodiny může být předávání dotazníků a informací prostřednictvím nemocného s KRK, který se obvykle spíše zaměřuje na řešení vlastního zdravotního stavu. Vliv může mít rovněž načasování intervence uvnitř rodiny, v první fázi rodina řeší aktuální zdravotní stav nemocného, s větším odstupem od léčby KRK pak ochota rodinných příslušníků nemocného ke screeningu klesá.

V naší studii předání dotazníků všem příbuzným prvního stupně deklarovalo 100% nemocných po resekci kolorektálního karcinomu. Pokud jsme ale zpětně analyzovali návratnost dotazníků pouze z rodin, kde jsme obdrželi odpověď alespoň jednoho příbuzného prvního stupně, tak byla návratnost významně vyšší (66%). Je tedy možné, že někteří

nemocní s kolorektálním karcinomem dotazníky svým příbuzným prvního stupně vůbec nepředali. Na základě těchto výsledků se v současnosti přikláníme k přímému oslovení příbuzných prvního stupně, například prostřednictvím telefonického rozhovoru [238].

4.5. Závěry epidemiologické části práce:

1. Informovanost nemocných po resekci kolorektálního karcinomu a jejich příbuzných prvního stupně o rizikových faktorech vzniku kolorektálního karcinomu je poměrně nízká a významně stoupá až po diagnóze onemocnění u nemocných s karcinomem, nebo při aktivním oslovení formou dotazníku u příbuzných prvního stupně. Kolorektální karcinom byl u nemocných v našem souboru diagnostikován obvykle v symptomatickém stadiu, pouze menší část onemocnění byla zjištěna v rámci screeningového programu.
2. Sourozenci nemocných s kolorektálním karcinomem ve své stravě významně více omezují tuky, preferují bílé maso a přijímají více mléčných výrobků při srovnání se stravovacími zvyky nemocných s kolorektálním karcinomem. U potomků nemocných s kolorektálním karcinomem je pak významně více zastoupen abusus piva. V ostatních sledovaných parametrech se skupiny nemocných a jejich příbuzných prvního stupně významně nelišily, u obou skupin je vysoká prevalence nadváhy a kouření.
3. Příbuzní prvního stupně jsou si vědomi svého vyššího rizika onemocnění kolorektálním karcinomem, vyplývajícího z onemocnění jejich příbuzného. Jejich sledování je však nedostatečné. Screening je prováděn pouze u malé části příbuzných prvního stupně, ve většině případů pak nevhodnými nástroji (TOKS) a rovněž v pozdějším věku než je doporučeno. Téměř čtvrtina příbuzných prvního stupně nemá ani v budoucnu zájem na žádné formě screeningu kolorektálního karcinomu bez ohledu na své osobní riziko.

5. Literatura

1. Novotvary 2008 ČR (Cancer Incidence 2008 in the Czech Republic). ÚZIS ČR: Praha, 2008
2. Cram, P., Fendrick, A.M., Inadomi, J. et al.: The impact of a celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening: the Katie Couric effect. *Arch Intern Med*, 163, 2003; 13: 1601-5
3. Gertig, D.M., Hunter, D.J.: Genes and environment in the etiology of colorectal cancer. *Semin Cancer Biol*, 8, 1998; 4: 285-98
4. Fearon, E.R., Vogelstein, B.: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61, 1990; 5: 759-67
5. Kozuka, S., Nogaki, M., Ozeki, T. et al.: Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum*, 18, 1975; 6: 494-500
6. Winawer, S.J., Zauber, A.G., O'Brien, M.J. et al.: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 328, 1993; 13: 901-6
7. Noffsinger, A.E.: Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol*, 4, 2009; 343-64
8. Shimoda, T., Ikegami, M., Fujisaki, J. et al.: Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer*, 64, 1989; 5: 1138-46
9. Ikegami, M.: A pathological study on colorectal cancer. From de novo carcinoma to advanced carcinoma. *Acta Pathol Jpn*, 37, 1987; 1: 21-37
10. Chen, C.D., Yen, M.F., Wang, W.M. et al.: A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer*, 88, 2003; 12: 1866-73
11. Grady, W.M.: Genomic instability and colon cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 23, 2004; 1-2: 11-27
12. Takayama, T., Ohi, M., Hayashi, T. et al.: Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 121, 2001; 3: 599-611
13. Harada, K., Hiraoka, S., Kato, J. et al.: Genetic and epigenetic alterations of Ras signalling pathway in colorectal neoplasia: analysis based on tumour clinicopathological features. *Br J Cancer*, 97, 2007; 10: 1425-31
14. Chung, D.C.: The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology*, 119, 2000; 3: 854-65
15. Kikuchi-Yanoshita, R., Konishi, M., Ito, S. et al.: Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res*, 52, 1992; 14: 3965-71
16. Powell, S.M., Petersen, G.M., Krush, A.J. et al.: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 329, 1993; 27: 1982-7
17. Weisenberger, D.J., Siegmund, K.D., Campan, M. et al.: CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*, 38, 2006; 7: 787-93
18. Chow, E., Lipton, L., Lynch, E. et al.: Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology*, 131, 2006; 1: 30-9

19. Zavoral, M., Mináriková, P., Mináriková, L. et al.: Sledování hladin povrchového Fas receptoru v kombinaci s výskytem somatických mutací genů APC a K-ras v sekvenci adenom-karcinom u kolorektálních tumorů. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 1, 2003; 1: 12-19
20. Winawer, S.J., Schottenfeld, D., Flehinger, B.J.: Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*, 83, 1991; 4: 243-53
21. Burt, R.W., DiSario, J.A., Cannon-Albright, L.: Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*, 46, 1995; 371-9
22. Laurent-Puig, P., Beroud, C., Soussi, T.: APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res*, 26, 1998; 1: 269-70
23. Jarvinen, H.J., Peltomäki, P.: The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16, 2004; 1: 5-8
24. Vasen, H.F., Moslein, G., Alonso, A. et al.: Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*, 57, 2008; 5: 704-13
25. Nieuwenhuis, M.H., Mathus-Vliegen, L.M., Slors, F.J. et al.: Genotype-phenotype correlations as a guide in the management of familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 2007; 3: 374-8
26. Friederich, P., de Jong, A.E., Mathus-Vliegen, L.M. et al.: Risk of developing adenomas and carcinomas in the ileal pouch in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 2008; 11: 1237-42
27. Norton, I.D., Geller, A., Petersen, B.T. et al.: Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol*, 96, 2001; 1: 101-6
28. Cyrany, J., Rejchrt, S., Kopacova, M. et al.: Duodenal Adenomatosis in Patients With Familial Adenomatous Polyposis - Endoscopic Diagnosis and Therapy. *Gastrointest Endosc*, 71, 2010; 5: AB369-AB370
29. Steinbach, G., Lynch, P.M., Phillips, R.K. et al.: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 342, 2000; 26: 1946-52
30. Phillips, R.K., Wallace, M.H., Lynch, P.M. et al.: A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut*, 50, 2002; 6: 857-60
31. Burt, R., Neklason, D.W.: Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*, 128, 2005; 6: 1696-716
32. Spirio, L., Olschwang, S., Groden, J. et al.: Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell*, 75, 1993; 5: 951-7
33. Lynch, H.T., Smyrk, T., McGinn, T. et al.: Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*, 76, 1995; 12: 2427-33
34. Burt, R.W., Leppert, M.F., Slattery, M.L. et al.: Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 127, 2004; 2: 444-51
35. Sieber, O.M., Segditsas, S., Knudsen, A.L. et al.: Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut*, 55, 2006; 10: 1440-8
36. Sieber, O.M., Lipton, L., Crabtree, M. et al.: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med*, 348, 2003; 9: 791-9
37. Wang, L., Baudhuin, L.M., Boardman, L.A. et al.: MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology*, 127, 2004; 1: 9-16

38. Vogt, S., Jones, N., Christian, D. et al.: Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology*, 137, 2009; 6: 1976-85 e1-10
39. Jones, N., Vogt, S., Nielsen, M. et al.: Increased colorectal cancer incidence in obligate carriers of heterozygous mutations in MUTYH. *Gastroenterology*, 137, 2009; 2: 489-94, 494 e1; quiz 725-6
40. Cleary, S.P., Cotterchio, M., Jenkins, M.A. et al.: Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case-control study. *Gastroenterology*, 136, 2009; 4: 1251-60
41. Lynch, H.T., Shaw, M.W., Magnuson, C.W. et al.: Hereditary factors in cancer. Study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med*, 117, 1966; 2: 206-12
42. South, C.D., Hampel, H., Comeras, I. et al.: The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*, 100, 2008; 4: 277-81
43. Quehenberger, F., Vasen, H.F., van Houwelingen, H.C.: Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene: correction for ascertainment. *J Med Genet*, 42, 2005; 6: 491-6
44. Jenkins, M.A., Hayashi, S., O'Shea, A.M. et al.: Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*, 133, 2007; 1: 48-56
45. Lynch, H.T., Lynch, J.F., Lynch, P.M.: Toward a consensus in molecular diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *J Natl Cancer Inst*, 99, 2007; 4: 261-3
46. Gryfe, R., Kim, H., Hsieh, E.T. et al.: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*, 342, 2000; 2: 69-77
47. Sankila, R., Aaltonen, L.A., Jarvinen, H.J. et al.: Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*, 110, 1996; 3: 682-7
48. Obermair, A., Youlden, D.R., Young, J.P. et al.: Risk of endometrial cancer for women diagnosed with HNPCC-related colorectal carcinoma. *Int J Cancer*, 127, 2010; 11: 2678-84
49. Vasen, H.F., Watson, P., Mecklin, J.P. et al.: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology*, 116, 1999; 6: 1453-6
50. Umar, A., Boland, C.R., Terdiman, J.P. et al.: Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*, 96, 2004; 4: 261-8
51. Lindor, N.M., Rabe, K., Petersen, G.M. et al.: Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *Jama*, 293, 2005; 16: 1979-85
52. Balaguer, F., Balmana, J., Castellvi-Bel, S. et al.: Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*, 134, 2008; 1: 39-46
53. Dinh, T.A., Rosner, B.I., Atwood, J.C. et al.: Health benefits and cost-effectiveness of primary genetic screening for Lynch syndrome in the general population. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4, 1: 9-22
54. Vasen, H.F., Abdirahman, M., Brohet, R. et al.: One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome. *Gastroenterology*, 138, 2010; 7: 2300-6
55. Engel, C., Rahner, N., Schulmann, K. et al.: Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8, 2: 174-82

56. Schmeler, K.M., Lynch, H.T., Chen, L.M. et al.: Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*, 354, 2006; 3: 261-9
57. Burn, J., Bishop, D.T., Mecklin, J.P. et al.: Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*, 359, 2008; 24: 2567-78
58. Atkin, W.S., Morson, B.C., Cuzick, J.: Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*, 326, 1992; 10: 658-62
59. Winawer, S.J., Zauber, A.G., Gerdes, H. et al.: Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 334, 1996; 2: 82-7
60. Johns, L.E., Houlston, R.S.: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*, 96, 2001; 10: 2992-3003
61. Rex, D.K., Johnson, D.A., Anderson, J.C. et al.: American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*, 104, 2009; 3: 739-50
62. Frič, P., Zavoral, M.: Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu. *Čes Slov Gastroent*, 60, 2006; 5: 199-200
63. Almendingen, K., Hofstad, B., Vatn, M.H.: Does a family history of cancer increase the risk of occurrence, growth, and recurrence of colorectal adenomas? *Gut*, 52, 2003; 5: 747-51
64. Daley, D., Lewis, S., Platzer, P. et al.: Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study. *Am J Hum Genet*, 82, 2008; 3: 723-36
65. Lichtenstein, P., Holm, N.V., Verkasalo, P.K. et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343, 2000; 2: 78-85
66. Houlston, R.S., Cheadle, J., Dobbins, S.E. et al.: Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33. *Nat Genet*, 42, 2010; 11: 973-7
67. Jasperson, K.W., Tuohy, T.M., Neklason, D.W. et al.: Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 138, 2010; 6: 2044-58
68. Collins, R.H., Jr., Feldman, M., Fordtran, J.S.: Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med*, 316, 1987; 26: 1654-8
69. Lennard-Jones, J.E., Melville, D.M., Morson, B.C. et al.: Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*, 31, 1990; 7: 800-6
70. Maratka, Z., Nedbal, J., Kocianova, J. et al.: Incidence of colorectal cancer in proctocolitis: a retrospective study of 959 cases over 40 years. *Gut*, 26, 1985; 1: 43-9
71. Greenstein, A.J., Sachar, D.B., Smith, H. et al.: Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology*, 77, 1979; 2: 290-4
72. Levin, B.: Inflammatory bowel disease and colon cancer. *Cancer*, 70, 1992; 5 Suppl: 1313-6
73. Shetty, K., Rybicki, L., Brzezinski, A. et al.: The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*, 94, 1999; 6: 1643-9
74. Fausa, O., Schrumpf, E., Elgjo, K.: Relationship of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis*, 11, 1991; 1: 31-9
75. Chapman, R., Fevery, J., Kalloo, A. et al.: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 51, 2010; 2: 660-78

76. Friedman, S., Rubin, P.H., Bodian, C. et al.: Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 2008; 9: 993-8; quiz 953-4
77. Ekblom, A., Helmick, C., Zack, M. et al.: Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet*, 336, 1990; 8711: 357-9
78. Jess, T., Loftus, E.V., Jr., Velayos, F.S. et al.: Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*, 130, 2006; 4: 1039-46
79. Choi, P.M., Zelig, M.P.: Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut*, 35, 1994; 7: 950-4
80. Riddell, R.H., Goldman, H., Ransohoff, D.F. et al.: Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*, 14, 1983; 11: 931-68
81. Nugent, F.W., Haggitt, R.C., Gilpin, P.A.: Cancer surveillance in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 100, 1991; 5 Pt 1: 1241-8
82. Engelskjerd, M., Farraye, F.A., Odze, R.D.: Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 117, 1999; 6: 1288-94; discussion 1488-91
83. Walsh, S.V., Loda, M., Torres, C.M. et al.: P53 and beta catenin expression in chronic ulcerative colitis--associated polypoid dysplasia and sporadic adenomas: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*, 23, 1999; 8: 963-9
84. Davila, R.E., Rajan, E., Baron, T.H. et al.: ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc*, 63, 2006; 4: 546-57
85. Lutgens, M.W., Oldenburg, B., Siersema, P.D. et al.: Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*, 101, 2009; 10: 1671-5
86. Kiesslich, R., Fritsch, J., Holtmann, M. et al.: Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 124, 2003; 4: 880-8
87. Rutter, M.D., Saunders, B.P., Schofield, G. et al.: Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut*, 53, 2004; 2: 256-60
88. Matsumoto, T., Nakamura, S., Jo, Y. et al.: Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 98, 2003; 8: 1827-33
89. Friedman, S., Rubin, P.H., Bodian, C. et al.: Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*, 120, 2001; 4: 820-6
90. Velayos, F.S., Terdiman, J.P., Walsh, J.M.: Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*, 100, 2005; 6: 1345-53
91. Delhougne, B., Deneux, C., Abs, R. et al.: The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1995; 11: 3223-6
92. Cats, A., Dullaart, R.P., Kleibeuker, J.H. et al.: Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly. *Cancer Res*, 56, 1996; 3: 523-6
93. Rokkas, T., Pistiolas, D., Sechopoulos, P. et al.: Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 14, 2008; 22: 3484-9
94. Melmed, S., Colao, A., Barkan, A. et al.: Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 2009; 5: 1509-17

95. Larsson, S.C., Orsini, N., Wolk, A.: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 97, 2005; 22: 1679-87
96. Ma, J., Pollak, M.N., Giovannucci, E. et al.: Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1999; 7: 620-5
97. Ma, J., Pollak, M., Giovannucci, E. et al.: A prospective study of plasma levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3, and colorectal cancer risk among men. *Growth Horm IGF Res*, 10 Suppl A, 2000; S28-9
98. Martinez, M.E., Giovannucci, E., Spiegelman, D. et al.: Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*, 89, 1997; 13: 948-55
99. Giovannucci, E., Ascherio, A., Rimm, E.B. et al.: Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*, 122, 1995; 5: 327-34
100. Renehan, A.G., Tyson, M., Egger, M. et al.: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371, 2008; 9612: 569-78
101. Sinicrope, F.A., Foster, N.R., Sargent, D.J. et al.: Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res*, 16, 2010; 6: 1884-93
102. Chan, A.O., Jim, M.H., Lam, K.F. et al.: Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*, 298, 2007; 12: 1412-9
103. Gillesen, S., Templeton, A., Marra, G. et al.: Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102, 2010; 23: 1760-70
104. Baxter, N.N., Tepper, J.E., Durham, S.B. et al.: Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology*, 128, 2005; 4: 819-24
105. Thompson, D., Easton, D.F.: Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 94, 2002; 18: 1358-65
106. Kirchhoff, T., Satagopan, J.M., Kauff, N.D. et al.: Frequency of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected Ashkenazi Jewish patients with colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 96, 2004; 1: 68-70
107. Fixa, B., Komarkova, O., Zaydlar, K. et al.: Is there an increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy? *Neoplasia*, 32, 1985; 4: 513-7
108. Lagergren, J., Ye, W., Ekblom, A.: Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, 121, 2001; 3: 542-7
109. Breuer-Katschinski, B., Nemes, K., Marr, A. et al.: Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion*, 60, 1999; 3: 210-5
110. Shmueli, H., Passaro, D., Figer, A. et al.: Relationship between Helicobacter pylori CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*, 96, 2001; 12: 3406-10
111. Robertson, D.J., Sandler, R.S., Ahnen, D.J. et al.: Gastrin, Helicobacter pylori, and colorectal adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 2009; 2: 163-7
112. Stewart, M., Macrae, F.A., Williams, C.B.: Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*, 69, 1982; 7: 414-6
113. Brenner, H., Altenhofen, L., Hoffmeister, M.: Sex, age, and birth cohort effects in colorectal neoplasms: a cohort analysis. *Ann Intern Med*, 152, 2010; 11: 697-703
114. Jemal, A., Siegel, R., Xu, J. et al.: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*, 60, 2010; 5: 277-300
115. Schoenfeld, P., Cash, B., Flood, A. et al.: Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*, 352, 2005; 20: 2061-8
116. Khalili, H., Wolpin, B.M., Huang, E.S. et al.: ABO blood group and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20, 2011; 5: 1017-20

117. Shimizu, N., Nagata, C., Shimizu, H. et al.: Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer*, 88, 2003; 7: 1038-43
118. Cho, E., Smith-Warner, S.A., Ritz, J. et al.: Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*, 140, 2004; 8: 603-13
119. Giovannucci, E., Rimm, E.B., Ascherio, A. et al.: Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*, 87, 1995; 4: 265-73
120. Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V. et al.: Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 300, 2008; 23: 2765-78
121. Pande, M., Lynch, P.M., Hopper, J.L. et al.: Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res*, 16, 2010; 4: 1331-9
122. Norat, T., Bingham, S., Ferrari, P. et al.: Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst*, 97, 2005; 12: 906-16
123. Sugimura, T., Wakabayashi, K., Nakagama, H. et al.: Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci*, 95, 2004; 4: 290-9
124. Sesink, A.L., Termont, D.S., Kleibeuker, J.H. et al.: Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res*, 59, 1999; 22: 5704-9
125. De Roos, A.J., Ward, M.H., Lynch, C.F. et al.: Nitrate in public water supplies and the risk of colon and rectum cancers. *Epidemiology*, 14, 2003; 6: 640-9
126. Goldman, R., Shields, P.G.: Food mutagens. *J Nutr*, 133 Suppl 3, 2003; 965S-973S
127. Kune, G.A., Vitetta, L.: Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer*, 18, 1992; 2: 97-111
128. Gamble, J.F.: Asbestos and colon cancer: a weight-of-the-evidence review. *Environ Health Perspect*, 102, 1994; 12: 1038-50
129. Rowland, I.R.: The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr Pharm Des*, 15, 2009; 13: 1524-7
130. Bures, J., Cyrany, J., Kohoutova, D. et al.: Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*, 16, 2010; 24: 2978-90
131. Wolin, K.Y., Yan, Y., Colditz, G.A. et al.: Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 100, 2009; 4: 611-6
132. Chao, A., Connell, C.J., Jacobs, E.J. et al.: Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 2004; 12: 2187-95
133. Shaikat, A., Scouras, N., Schunemann, H.J.: Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*, 100, 2005; 2: 390-4
134. Wactawski-Wende, J., Kotchen, J.M., Anderson, G.L. et al.: Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 354, 2006; 7: 684-96
135. Cho, E., Smith-Warner, S.A., Spiegelman, D. et al.: Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, 96, 2004; 13: 1015-22
136. Kim, H.S., Newcomb, P.A., Ulrich, C.M. et al.: Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10, 2001; 8: 869-74

137. Bond, J.H.: Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 95, 2000; 11: 3053-63
138. Koushik, A., Hunter, D.J., Spiegelman, D. et al.: Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*, 99, 2007; 19: 1471-83
139. Peters, U., Sinha, R., Chatterjee, N. et al.: Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*, 361, 2003; 9368: 1491-5
140. Beresford, S.A., Johnson, K.C., Ritenbaugh, C. et al.: Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*, 295, 2006; 6: 643-54
141. Schatzkin, A., Lanza, E., Corle, D. et al.: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med*, 342, 2000; 16: 1149-55
142. MacLennan, R., Macrae, F., Bain, C. et al.: Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst*, 87, 1995; 23: 1760-6
143. Bingham, S.A., Day, N.E., Luben, R. et al.: Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet*, 361, 2003; 9368: 1496-501
144. Davis, C.D., Milner, J.A.: Gastrointestinal microflora, food components and colon cancer prevention. *J Nutr Biochem*, 20, 2009; 10: 743-52
145. Giovannucci, E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. et al.: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*, 129, 1998; 7: 517-24
146. Cole, B.F., Baron, J.A., Sandler, R.S. et al.: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *Jama*, 297, 2007; 21: 2351-9
147. Ulvik, A., Evensen, E.T., Lien, E.A. et al.: Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Genet*, 101, 2001; 3: 246-54
148. Feskanich, D., Ma, J., Fuchs, C.S. et al.: Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 13, 2004; 9: 1502-8
149. Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ferrari, P. et al.: Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Bmj*, 340, 2010; b5500
150. Weinstein, S.J., Yu, K., Horst, R.L. et al.: Serum 25-hydroxyvitamin D and risks of colon and rectal cancer in Finnish men. *Am J Epidemiol*, 173, 2011; 5: 499-508
151. Dube, C., Rostom, A., Lewin, G. et al.: The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 146, 2007; 5: 365-75
152. Rothwell, P.M., Wilson, M., Elwin, C.E. et al.: Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*, 376, 2010; 9754: 1741-50
153. Routine aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 146, 2007; 5: 361-4
154. Pasricha, P.J., Bedi, A., O'Connor, K. et al.: The effects of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 109, 1995; 3: 994-8

155. Dannenberg, A.J., Lippman, S.M., Mann, J.R. et al.: Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol*, 23, 2005; 2: 254-66
156. Labayle, D., Fischer, D., Vielh, P. et al.: Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 101, 1991; 3: 635-9
157. Meyskens, F.L., Jr., McLaren, C.E., Pelot, D. et al.: Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)*, 1, 2008; 1: 32-8
158. Bureš, J., Rejchrt, S., Kopáčová, M. et al.: Účinky nesteroidních antiflogistik na gastrointestinální trakt. *Cas Lek Cesk*, 141, 2002; 21: 673-9
159. Bertagnolli, M.M., Eagle, C.J., Zauber, A.G. et al.: Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 355, 2006; 9: 873-84
160. Baron, J.A., Sandler, R.S., Bresalier, R.S. et al.: A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 131, 2006; 6: 1674-82
161. Chlebowski, R.T., Wactawski-Wende, J., Ritenbaugh, C. et al.: Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 350, 2004; 10: 991-1004
162. Fait, T.: Kolorektální karcinom a hormonální substituční terapie. *Čes Slov Gastroent*, 59, 2005; 4: 177-180
163. Pedersen, T.R., Berg, K., Cook, T.J. et al.: Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med*, 156, 1996; 18: 2085-92
164. Fric, P., Zavoral, M., Dvorakova, H. et al.: An adapted program of colorectal cancer screening--7 years experience and cost-benefit analysis. *Hepatogastroenterology*, 41, 1994; 5: 413-6
165. Winawer, S.J., Flehinger, B.J., Schottenfeld, D. et al.: Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst*, 85, 1993; 16: 1311-8
166. Allison, J.E., Sakoda, L.C., Levin, T.R. et al.: Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 99, 2007; 19: 1462-70
167. Whitlock, E.P., Lin, J.S., Liles, E. et al.: Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 149, 2008; 9: 638-58
168. Levin, B., Lieberman, D.A., McFarland, B. et al.: Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*, 134, 2008; 5: 1570-95
169. Duffy, M.J., van Rossum, L.G., van Turenhout, S.T. et al.: Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*, 128, 2011; 1: 3-11
170. Sawhney, M.S., McDougall, H., Nelson, D.B. et al.: Fecal occult blood test in patients on low-dose aspirin, warfarin, clopidogrel, or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*, 55, 2010; 6: 1637-42
171. Brenner, H., Tao, S., Haug, U.: Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *Jama*, 304, 2010; 22: 2513-20
172. van Roon, A.H., Hol, L., van Vuuren, A.J. et al.: Are fecal immunochemical test characteristics influenced by sample return time? A population-based colorectal cancer screening trial. *Am J Gastroenterol*, 107, 2012; 1: 99-107

173. Hol, L., van Leerdam, M.E., van Ballegooijen, M. et al.: Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 59, 2010; 1: 62-8
174. Carlson, C.M., Kirby, K.A., Casadei, M.A. et al.: Lack of follow-up after fecal occult blood testing in older adults: inappropriate screening or failure to follow up? *Arch Intern Med*, 171, 2010; 3: 249-56
175. Seifert, B.: Míra proveditelnosti testu na okultní krvácení ve stolici v rámci populačního screeningu. *Čes Slov Gastroent*, 59, 2005; 3: 105-107
176. Mandel, J.S., Church, T.R., Ederer, F. et al.: Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1999; 5: 434-7
177. Lang, C.A., Ransohoff, D.F.: Fecal occult blood screening for colorectal cancer. Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? *Jama*, 271, 1994; 13: 1011-3
178. Ederer, F., Church, T.R., Mandel, J.S.: Fecal occult blood screening in the Minnesota study: role of chance detection of lesions. *J Natl Cancer Inst*, 89, 1997; 19: 1423-8
179. Ahlquist, D.A., Sargent, D.J., Loprinzi, C.L. et al.: Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*, 149, 2008; 7: 441-50, W81
180. Nagasaka, T., Tanaka, N., Cullings, H.M. et al.: Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. *J Natl Cancer Inst*, 101, 2009; 18: 1244-58
181. Winawer, S.J., Stewart, E.T., Zauber, A.G. et al.: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*, 342, 2000; 24: 1766-72
182. Toma, J., Paszat, L.F., Gunraj, N. et al.: Rates of new or missed colorectal cancer after barium enema and their risk factors: a population-based study. *Am J Gastroenterol*, 103, 2008; 12: 3142-8
183. Atkin, W.S., Edwards, R., Kralj-Hans, I. et al.: Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375, 2010; 9726: 1624-33
184. Regula, J., Rupinski, M., Kraszewska, E. et al.: Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*, 355, 2006; 18: 1863-72
185. Baxter, N.N., Goldwasser, M.A., Paszat, L.F. et al.: Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*, 150, 2009; 1: 1-8
186. Brenner, H., Chang-Claude, J., Seiler, C.M. et al.: Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Ann Intern Med*, 154, 2011; 1: 22-30
187. Lakoff, J., Paszat, L.F., Saskin, R. et al.: Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 6, 2008; 10: 1117-21; quiz 1064
188. Soetikno, R.M., Kaltenbach, T., Rouse, R.V. et al.: Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *Jama*, 299, 2008; 9: 1027-35
189. Fletcher, R.H., Nadel, M.R., Allen, J.I. et al.: The quality of colonoscopy services--responsibilities of referring clinicians: a consensus statement of the Quality Assurance Task Group, National Colorectal Cancer Roundtable. *J Gen Intern Med*, 25, 2010; 11: 1230-4
190. Barclay, R.L., Vicari, J.J., Doughty, A.S. et al.: Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*, 355, 2006; 24: 2533-41
191. Rex, D.K.: Who is the best colonoscopist? *Gastrointest Endosc*, 65, 2007; 1: 145-50

192. van Rijn, J.C., Reitsma, J.B., Stoker, J. et al.: Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 101, 2006; 2: 343-50
193. Warren, J.L., Klabunde, C.N., Mariotto, A.B. et al.: Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*, 150, 2009; 12: 849-57, W152
194. Zavoral, M., Závada, F.: Screeningová kolonoskopie - nové horizonty, nová odpovědnost. *Čes Slov Gastroent*, 62, 2008; 2: 61-66
195. Regge, D., Laudi, C., Galatola, G. et al.: Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *Jama*, 301, 2009; 23: 2453-61
196. Pickhardt, P.J., Choi, J.R., Hwang, I. et al.: Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*, 349, 2003; 23: 2191-200
197. Pickhardt, P.J., Kim, D.H., Meiners, R.J. et al.: Colorectal and extracolonic cancers detected at screening CT colonography in 10,286 asymptomatic adults. *Radiology*, 255, 2010; 1: 83-8
198. Rokkas, T., Papaxoinis, K., Triantafyllou, K. et al.: A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc*, 71, 2010; 4: 792-8
199. Sacher-Huvelin, S., Coron, E., Gaudric, M. et al.: Colon capsule endoscopy vs. colonoscopy in patients at average or increased risk of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 32, 2010; 9: 1145-53
200. Wild, N., Andres, H., Rollinger, W. et al.: A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 16, 2010; 24: 6111-21
201. Deng, D., Liu, Z., Du, Y.: Epigenetic alterations as cancer diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers. *Adv Genet*, 71, 2010; 125-76
202. Bureš, J., Rejchrt, S., Repák, R. et al.: Chromo-endoskopie. *Čes Slov Gastroent*, 54, 2000; 2: 65-68
203. Canto, M.I.: Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy*, 31, 1999; 6: 479-86
204. Fojtík, P., Urban, O., Kliment, M. et al.: Chromoendoskopie. *Endoskopie*, 18, 2009; 4: 139-143
205. Canto, M.I.: Acetic-acid chromoendoscopy for Barrett's esophagus: the "pros". *Gastrointest Endosc*, 64, 2006; 1: 13-6
206. Takayama, T., Katsuki, S., Takahashi, Y. et al.: Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med*, 339, 1998; 18: 1277-84
207. Urban, O., Vitek, P., Fojtík, P. et al.: Endoscopic diagnosis and the treatment of superficial nonpolypoid neoplasms in the gastrointestinal tract. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 2, 2004; 4: 165-173
208. Kudo, S., Tamura, S., Nakajima, T. et al.: Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*, 44, 1996; 1: 8-14
209. East, J.E., Suzuki, N., Stavrinidis, M. et al.: Narrow band imaging for colonoscopic surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut*, 57, 2008; 1: 65-70
210. Rex, D.K., Helbig, C.C.: High yields of small and flat adenomas with high-definition colonoscopes using either white light or narrow band imaging. *Gastroenterology*, 133, 2007; 1: 42-7
211. Paggi, S., Radaelli, F., Amato, A. et al.: The impact of narrow band imaging in screening colonoscopy: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7, 2009; 10: 1049-54

212. Adler, A., Pohl, H., Papanikolaou, I.S. et al.: A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut*, 57, 2008; 1: 59-64
213. Inoue, T., Murano, M., Murano, N. et al.: Comparative study of conventional colonoscopy and pan-colonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic colonic polyps: a randomized, controlled trial. *J Gastroenterol*, 43, 2008; 1: 45-50
214. East, J.E., Suzuki, N., Saunders, B.P.: Comparison of magnified pit pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. *Gastrointest Endosc*, 66, 2007; 2: 310-6
215. Hirata, M., Tanaka, S., Oka, S. et al.: Evaluation of microvessels in colorectal tumors by narrow band imaging magnification. *Gastrointest Endosc*, 66, 2007; 5: 945-52
216. Fu, K.I., Sano, Y., Kato, S. et al.: Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. *Endoscopy*, 36, 2004; 12: 1089-93
217. Hirata, M., Tanaka, S., Oka, S. et al.: Magnifying endoscopy with narrow band imaging for diagnosis of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*, 65, 2007; 7: 988-95
218. Hurlstone, D.P., Cross, S.S., Adam, I. et al.: Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut*, 53, 2004; 2: 284-90
219. Kiesslich, R., Neurath, M.F.: Magnifying chromoendoscopy: effective diagnostic tool for screening colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*, 22, 2007; 11: 1700-1
220. Kiesslich, R., Burg, J., Vieth, M. et al.: Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*, 127, 2004; 3: 706-13
221. Kopáčová, M., Bureš, J., Österreicher, J. et al.: Confocal laser endomicroscopy in experimental pigs. *Methods of ex vivo imaging*. *Cas Lek Cesk*, 148, 2009; 6: 249-53
222. Inoue, H., Kashida, H., Kudo, S. et al.: The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 58, 2003; 6 Suppl: S3-43
223. Kudo, S., Lambert, R., Allen, J.I. et al.: Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*, 68, 2008; 4 Suppl: S3-47
224. Dixon, M.F.: Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*, 51, 2002; 1: 130-1
225. Bauer, V.P., Papaconstantinou, H.T.: Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. *Clin Colon Rectal Surg*, 21, 2008; 4: 273-9
226. Rejchrt, S.: Gastrointestinal epithelial neoplasia. We can see only what we already know. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 2, 2004; 4: 143-146
227. Vitek, P., Urban, O., Chalupa, J.: Pracovní setkání s reprezentantem japonské endoskopické školy. *Čes Slov Gastroent*, 58, 2004; 1: 21-23
228. Zavoral, M., Ladmanová, P., Frič, P. et al.: Kolorektální karcinom - screening, diagnostika, léčba. *Čes Slov Gastroent*, 54, 2000; Suppl 1: Appendix 11
229. Frič, P., Zavoral, M., Čekal, J. et al.: Screening kolorektálního karcinomu v současném systému zdravotní péče - Pražský projekt. *Endoskopie*, 8, 1999; 1: 39-45
230. Frič, P.: Screeningové programy sporadického kolorektálního karcinomu. *Vnitr Lek*, 48, 2002; 6: 556-9
231. Zavoral, M., Závada, F.: Screening sporadického kolorektálního karcinomu. *Cas Lek Cesk*, 146, 2007; 12: 950-4

232. Zavoral, M.: Screening sporadického kolorektálního karcinomu. *Vnitr Lek*, 50 Suppl 1, 2004; S103-6
233. Zavoral, M.: Colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 4, 2006; 3: 87-89
234. Zavoral, M., Suchánek, Š., Májek, O. et al.: Populační screenning kolorektálního karcinomu v České republice. *Rozhl Chir*, 88, 2009; 6: 292-4
235. Zavoral, M.: Colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Z Gastroenterol*, 46 Suppl 1, 2008; S29-30
236. Majek, O., Danes, J., Zavoral, M. et al.: Czech National Cancer Screening Programmes in 2010. *Klin Onkol*, 23, 5: 343-53
237. Zavoral, M., Suchanek, S., Zavada, F. et al.: Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*, 15, 2009; 47: 5907-15
238. Kajzrlíkova, I., Vitek, P., Chalupa, J. et al.: Direct counselling program for first-degree relatives of colorectal cancer and advanced adenoma patients is effective. *Gut*, 58, 2009; (Suppl II): A144:
239. Winawer, S.J., Krabshuis, J., Lambert, R. et al.: Cascade colorectal cancer screening guidelines: a global conceptual model. *J Clin Gastroenterol*, 45, 2011; 4: 297-300
240. Frič, P., Zavoral, M., Seifert, B. et al.: Sekundární prevence kolorektálního karcinomu. *Folia Gastroenterol Hepatol*, 4, 2006; 3: 90-93
241. Fletcher, R.H., Lobb, R., Bauer, M.R. et al.: Screening patients with a family history of colorectal cancer. *J Gen Intern Med*, 22, 2007; 4: 508-13
242. Goldberg, R.M., Fleming, T.R., Tangen, C.M. et al.: Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med*, 129, 1998; 1: 27-35
243. Bruinvels, D.J., Stiggelbout, A.M., Kievit, J. et al.: Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg*, 219, 1994; 2: 174-82
244. Tsikitis, V.L., Malireddy, K., Green, E.A. et al.: Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol*, 27, 2009; 22: 3671-6
245. Barillari, P., Ramacciato, G., Manetti, G. et al.: Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum*, 39, 1996; 4: 388-93
246. Barrier, A., Houry, S., Huguier, M.: The appropriate use of colonoscopy in the curative management of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 13, 1998; 2: 93-8
247. Rex, D.K., Kahi, C.J., Levin, B. et al.: Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 130, 2006; 6: 1865-71
248. Ringland, C.L., Arkenau, H.T., O'Connell, D.L. et al.: Second primary colorectal cancers (SPCRCs): experiences from a large Australian Cancer Registry. *Ann Oncol*, 21, 2010; 1: 92-7
249. Levi, F., Randimbison, L., Te, V.C. et al.: Re: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 94, 2002; 7: 529; author reply 529-30
250. Shureiqi, I., Cooksley, C.D., Morris, J. et al.: Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*, 93, 2001; 16: 1264-6
251. Hassan, C., Gaglia, P., Zullo, A. et al.: Endoscopic follow-up after colorectal cancer resection: an Italian multicentre study. *Dig Liver Dis*, 38, 2006; 1: 45-50

252. Green, R.J., Metlay, J.P., Propert, K. et al.: Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*, 136, 2002; 4: 261-9
253. Rembacken, B.J., Fujii, T., Cairns, A. et al.: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet*, 355, 2000; 9211: 1211-4
254. Saitoh, Y., Waxman, I., West, A.B. et al.: Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology*, 120, 2001; 7: 1657-65
255. Rex, D.K.: Maximizing detection of adenomas and cancers during colonoscopy. *Am J Gastroenterol*, 101, 2006; 12: 2866-77
256. Rex, D.K.: Quality in colonoscopy: cecal intubation first, then what? *Am J Gastroenterol*, 101, 2006; 4: 732-4
257. Eckardt, V.F., Stamm, H., Kanzler, G. et al.: Improved survival after colorectal cancer in patients complying with a postoperative endoscopic surveillance program. *Endoscopy*, 26, 1994; 6: 523-7
258. Jahn, H., Joergensen, O.D., Kronborg, O. et al.: Can Hemoccult-II replace colonoscopy in surveillance after radical surgery for colorectal cancer and after polypectomy? *Dis Colon Rectum*, 35, 1992; 3: 253-6
259. Ohlsson, B., Breland, U., Ekberg, H. et al.: Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum*, 38, 1995; 6: 619-26
260. Renehan, A.G., Egger, M., Saunders, M.P. et al.: Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj*, 324, 2002; 7341: 813
261. Cali, R.L., Pitsch, R.M., Thorson, A.G. et al.: Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 36, 1993; 4: 388-93
262. Rex, D.K., Cutler, C.S., Lemmel, G.T. et al.: Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*, 112, 1997; 1: 24-8
263. Van Gelder, R.E., Nio, C.Y., Florie, J. et al.: Computed tomographic colonography compared with colonoscopy in patients at increased risk for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 127, 2004; 1: 41-8
264. Stryker, S.J., Wolff, B.G., Culp, C.E. et al.: Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*, 93, 1987; 5: 1009-13
265. Wong Kee Song, L.M., Adler, D.G., Chand, B. et al.: Chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc*, 66, 2007; 4: 639-49
266. Johanson, J.F.: Practicality of high-resolution chromoendoscopy during routine screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 63, 2006; 6: 829-30
267. Kiesslich, R., Hahn, M., Herrmann, G. et al.: Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest Endosc*, 53, 2001; 1: 47-52
268. Dinis-Ribeiro, M., da Costa-Pereira, A., Lopes, C. et al.: Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*, 57, 2003; 4: 498-504
269. Olliver, J.R., Wild, C.P., Sahay, P. et al.: Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet*, 362, 2003; 9381: 373-4
270. Repici, A., Di Stefano, A.F., Radicioni, M.M. et al.: Methylene blue MMX(R) tablets for chromoendoscopy. Safety tolerability and bioavailability in healthy volunteers. *Contemp Clin Trials*, 2011;
271. Rex, D.K., Petrini, J.L., Baron, T.H. et al.: Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*, 63, 2006; 4 Suppl: S16-28

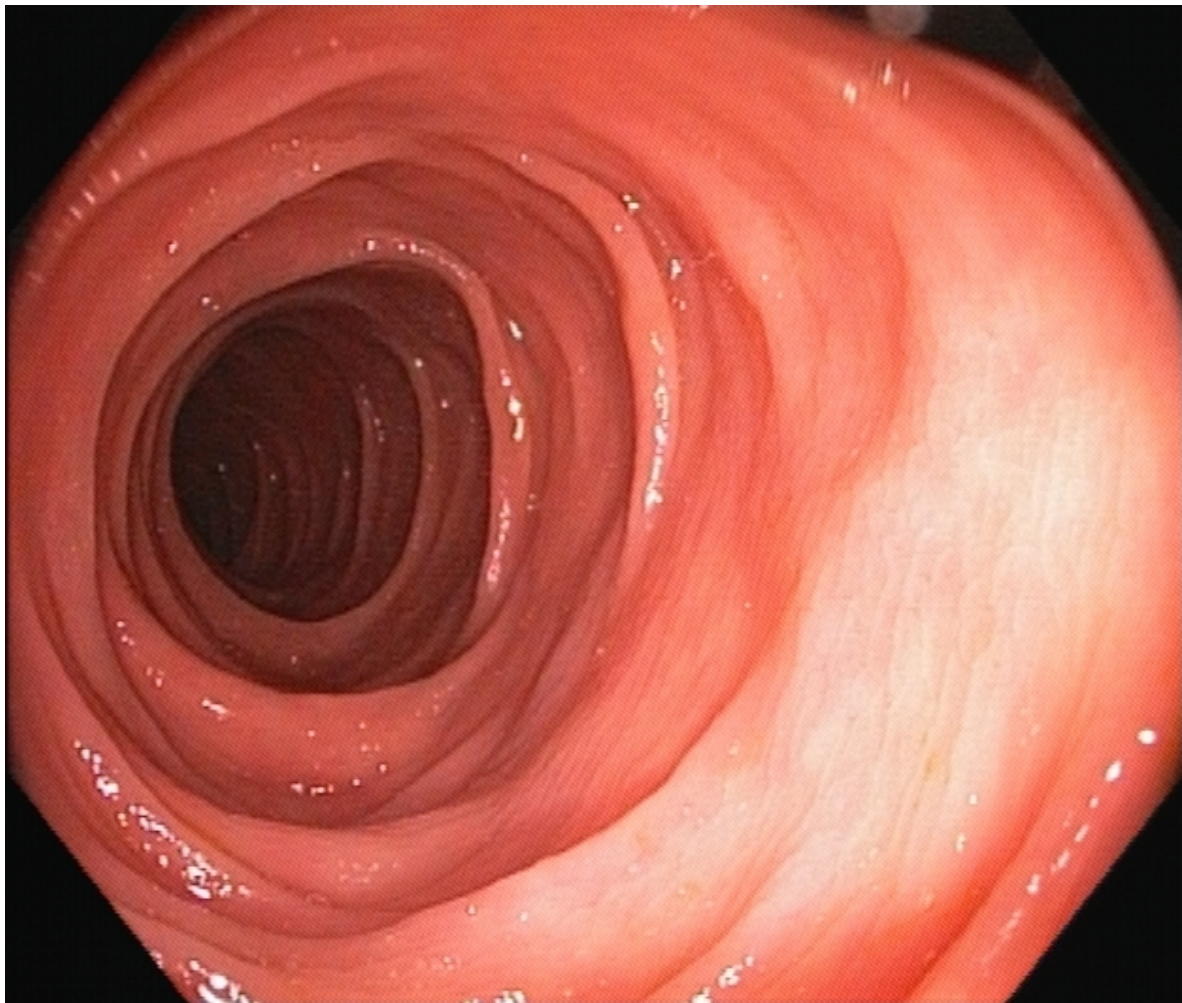
272. Burt, R.W.: Impact of family history on screening and surveillance. *Gastrointest Endosc*, 49, 1999; 3 Pt 2: S41-4
273. Montgomery, G.H., Erblich, J., DiLorenzo, T. et al.: Family and friends with disease: their impact on perceived risk. *Prev Med*, 37, 2003; 3: 242-9
274. Public Awareness of Colorectal Cancer in Europe. A Summary Report Prepared for UEGF Public Affairs Committee by IPSOS Research. United European Gastroenterology Federation: Vienna, 2003.
275. Doyle, C., Kushi, L.H., Byers, T. et al.: Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an American Cancer Society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin*, 56, 2006; 6: 323-53
276. Meyerhardt, J.A., Niedzwiecki, D., Hollis, D. et al.: Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *Jama*, 298, 2007; 7: 754-64
277. Guillem, J.G., Forde, K.A., Treat, M.R. et al.: Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum*, 35, 1992; 6: 523-9
278. Pariente, A., Milan, C., Lafon, J. et al.: Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505). *Gastroenterology*, 115, 1998; 1: 7-12
279. Menges, M., Fischinger, J., Gartner, B. et al.: Screening colonoscopy in 40- to 50-year-old first-degree relatives of patients with colorectal cancer is efficient: a controlled multicentre study. *Int J Colorectal Dis*, 21, 2006; 4: 301-7
280. Thrasher, J.F., Cummings, K.M., Michalek, A.M. et al.: Colorectal cancer screening among individuals with and without a family history. *J Public Health Manag Pract*, 8, 2002; 2: 1-9
281. Hlavatý, T., Lukáč, L., Huorka, M. et al.: Rodinný výskyt kolorektálnych karcinómov a ich skrining medzi prvostupňovými príbuznými pacientov s rakovinou hrubého čreva a konečníka. *Čes Slov Gastroent*, 59, 2005; 6: 285-292

6. Přílohy

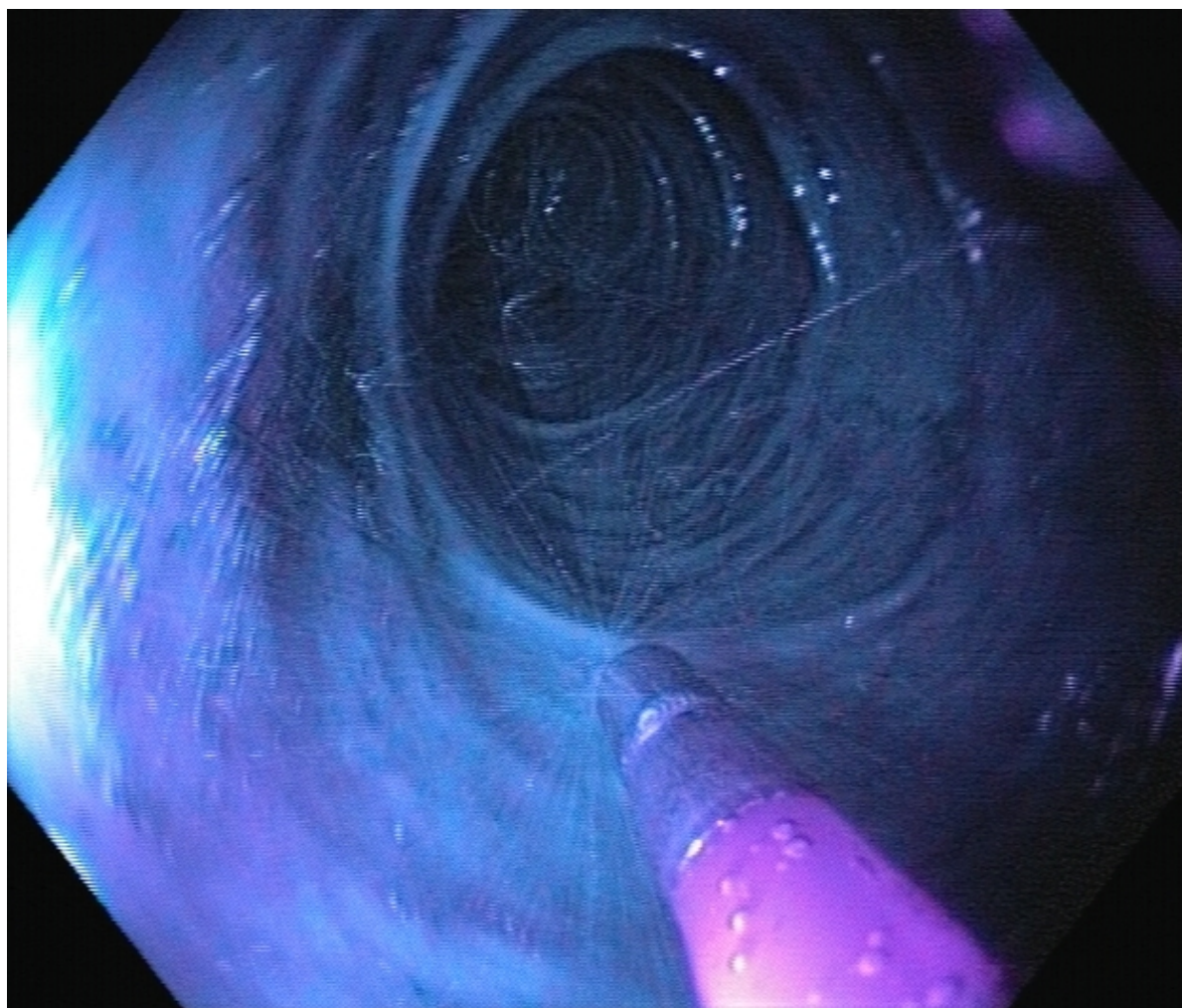
Obrázek 2. Sprejovací katetr Olympus PW-205V



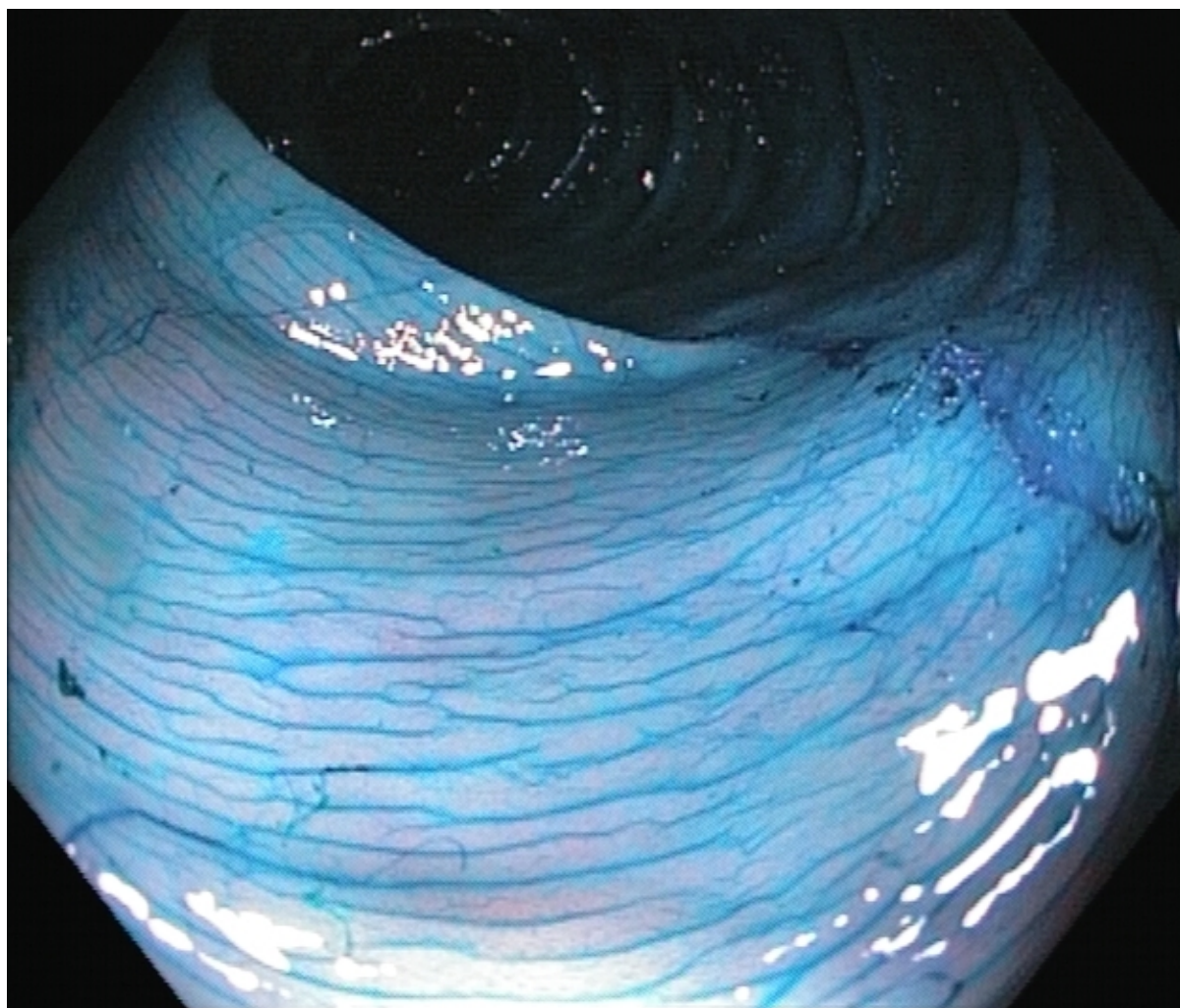
Obrázek 3. Nativní kolonoskopie bílým světlem



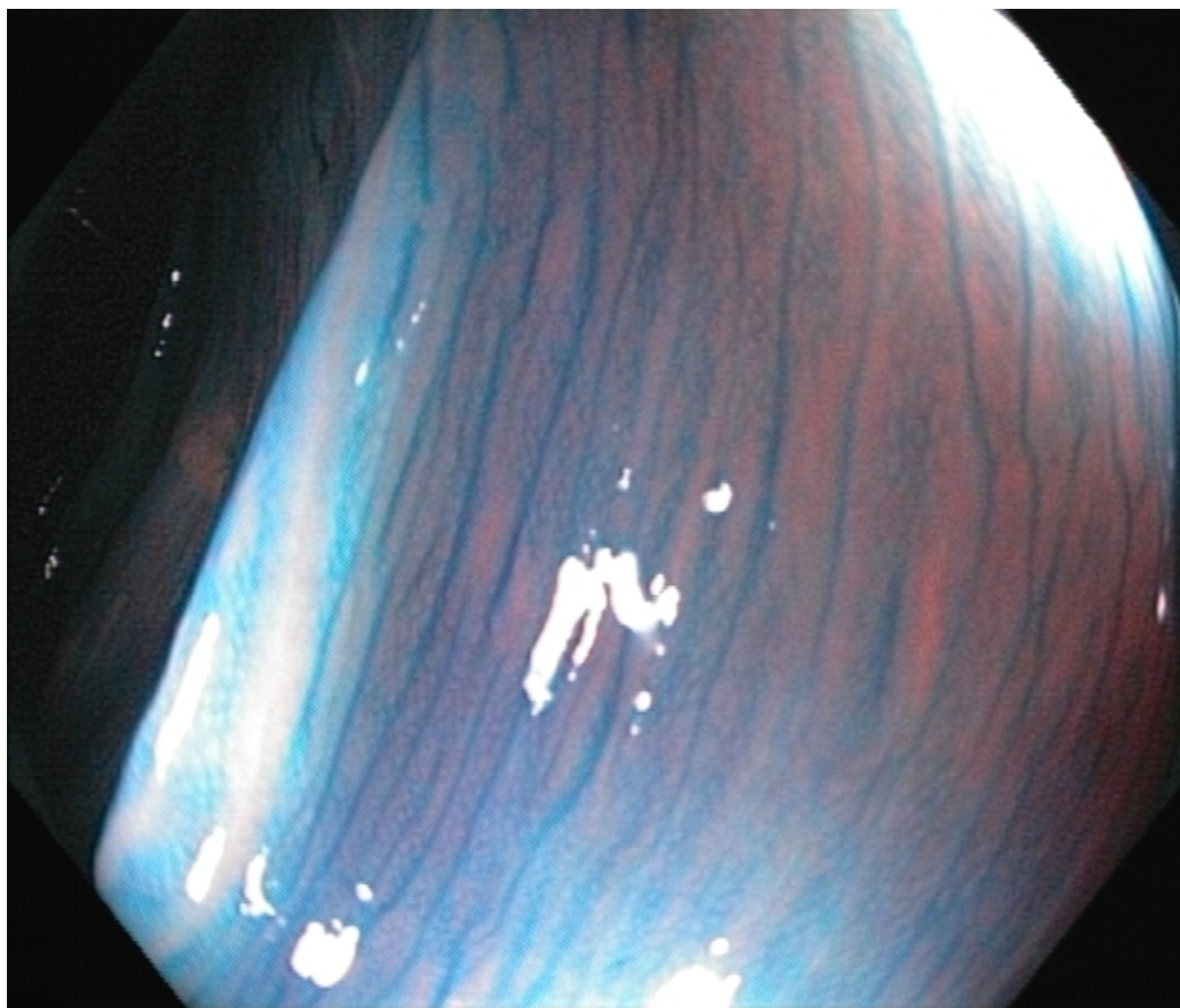
Obrázek 4. Chromoendoskopie – aplikace 0,1% roztoku metylénové modři



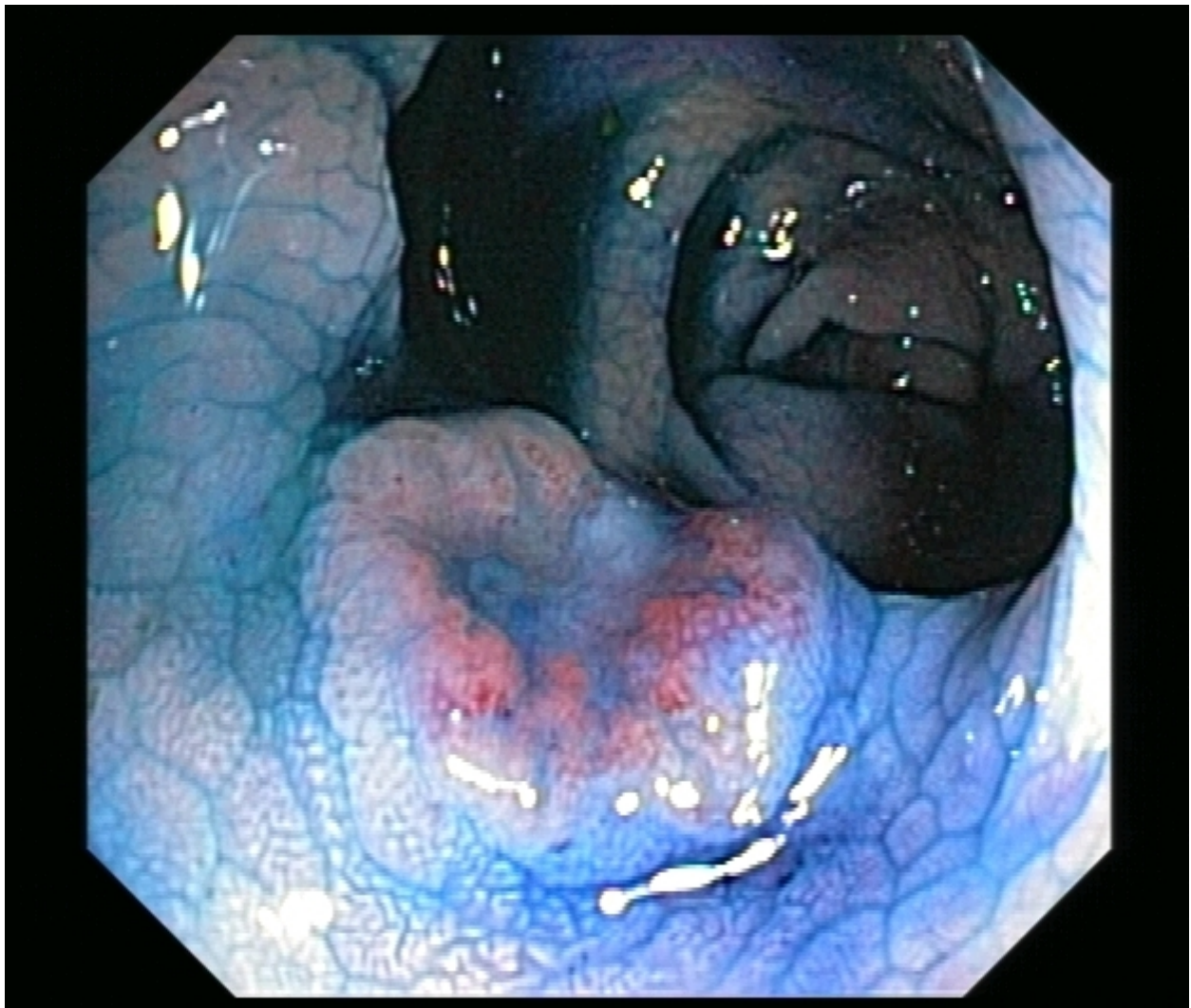
Obrázek 5. Chromoendoskopie – reliéfové barvení bezprostředně po aplikaci barviva



Obrázek 6. Chromoendoskopie – absorpční barvení po 1 minutě



Obrázek 7. Chromoendoskopie – intramukózní karcinom kolon, neoplazie se nebarví



Informovaný souhlas pacienta se zařazením do studie

Jméno a příjmení pacienta:

Rodné číslo:

Vážený paciente,

bylo Vám navrženo zařazení do studie *Identifikace rizikových faktorů a optimalizace dispenzární péče u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu a jejich rodin.*

V rámci této studie budou anonymně zpracovány Vaše údaje z odpovědí v dotazníku a bude provedeno endoskopické vyšetření střeva (koloskopie) spojené s aplikací barviva (roztoku metylénové modři) na sliznici tlustého střeva k zlepšení výtěžnosti metody. Informace zjištěné v této studii budou dále sloužit pro zlepšení dispenzární péče o nemocné po operaci nádoru tlustého střeva a konečníku.

Souhlas s koloskopií, ke které přicházíte jste již vyjádřil v samostatném informovaném souhlasu.

Pacient prohlašuje, že plně porozuměl poučení lékaře, souhlasí se zařazením do studie a nevyžaduje další vysvětlení. S navrženým postupem lékaře souhlasí.

Ve Frýdku Místku dne

Podpis pacienta.....

Podpis lékaře.....

Dotazník pro pacienty po resekci kolorektálního karcinomu

Pracoviště:

Lékař:

Evidenční číslo:

1. Pohlaví

1 ☐ muž

2 ☐ žena

2. Věk

let

3. Výška

cm

4. Hmotnost

kg

4a. Hmotnost před operací

kg

5. Lokalizace tumoru

(1-cékum, 2-ascendens, 3-transversum, 4-descendens, 5-sigmoideum, 6-rectum)

6. Počet let od operace

Datum operace

7. Diagnóza

1-typické s-enterorhagie-změny stolice(zácpa, průjem, střídání)-bolesti břicha-rezistence

2-nespecifické s - anémie - váhový úbytek - únavnost

3-asymptomatický náhodný záchyt

4-screening - TOKS-kolonoskopie

8. Za jak dlouho od příznaků byla stanovena diagnóza?

Měsíce

9. Za jak dlouho od diagnózy byla provedena operace?

týdny

10. Počet kolonoskopií od operace

11. Výsledky předchozí kolonoskopie

1 ☐ negativní

2 ☐ LGD

3 ☐ HGD

4 ☐ metachronní ca

5 ☐ recidiva v anastomóze

12. Počet příbuzných s KRC v rodině

13. Počet příbuzných s nádorem žaludku v rodině

14. Počet příbuzných s nádorem pankreatu v rodině

Ostatní nádorová onemocnění a jiná závažná onemocnění u pacienta

15. Kouříte?	1 ☐ ano	2 ☐ bývalý kuřák	3 ☐ nekuřák
16. Kolik cigaret/den?		9. Kolik let?	
17. Pokud jste kouřil, přestal jste kouřit po operaci?	1 ☐ ano	2 ☐ ne	
18. DM	1 ☐ 1.typu	2 ☐ 2.typu	3 ☐ ne
trvání DM	roky		
19. IBD	1 ☐ CD	2 ☐ UC	3 ☐ ne
trvání IBD	roky		
20. Potrava-tuky	1 ☐ omezují tuky v dietě	2 ☐ neomezují tuky v dietě	
21. Maso	1 ☐ preferuji ryby a drůbež	2 ☐ preferuji hovězí a vepřové maso	
22. Sůl	1 ☐ přisoluji jídlo	2 ☐ nepřisoluji jídlo	
23. Ovoce a zelenina	1 ☐ vůbec	2 ☐ příležitostně	3 ☐ denně
24. Mléčné výrobky	1 ☐ vůbec	2 ☐ příležitostně	3 ☐ denně
25. Alkohol	1 ☐ abstinent	2 ☐ příležitostně	3 ☐ denně
26. Pivo	1 ☐ vůbec	2 ☐ příležitostně	3 ☐ denně
27. Pohybová aktivita před operací	1 ☐ vysoká (sportovní aktivity více než 2x týdně) 2 ☐ střední 3 ☐ nízká (sedavé zaměstnání, minimum pohybu ve volném čase)		
28. Pohybová aktivita nyní	1 ☐ stejná	2 ☐ vyšší	3 ☐ nižší
Zaměstnání slovně			
29. Toxická rizika v zaměstnání (těžké kovy)	1 ☐ ano	2 ☐ ne	
30. Užívání ASA	1 ☐ denně	2 ☐ občas	3 ☐ vůbec
31. Užívání NSA	1 ☐ denně	2 ☐ občas	3 ☐ vůbec

Ostatní léky - slovně

--

32. Hormonální antikoncepce

1 ☐ ano

2 ☐ ne

33. Věděl(a) jste o RF KRC před onemocněním?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

34. Znáte RF KRC nyní?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

35. Změna hmotnosti po operaci

1 ☐ stejná hmotnost

2 ☐ úbytek do 10%

3 ☐ úbytek nad 10%

4 ☐ přírůstek hmotnosti

36. Úmyslné změny diety po operaci

1 ☐ ano

2 ☐ ne

37. Pokud ano, jaké?

1 ☐ více vlákniny

2 ☐ více ovoce a zeleniny

3 ☐ méně červeného masa

4 ☐ méně smažení a grilování

38. Apendektomie

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

--

39. Cholecystektomie

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

--

40. Jiné operace střeva

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

--

41. Předáte dotazníky?

1 ☐ ano

☐ ne

Dotazník pro příbuzné I. stupně nemocných s nádorem tlustého střeva a konečníku

Prosím označte Vaše odpovědi křížkem, v některých případech je uveďte slovně či číselně. Děkujeme.

Evidenční číslo:

1. Pohlaví 1 ☐ muž 2 ☐ žena

2. Věk let

3. Výška cm

4. Hmotnost kg

5. Věděl(a) jste, že v ČR je celosvětově nejvyšší výskyt nádoru tlustého střeva a konečníku?

1 ☐ ano 2 ☐ ne

6. Víte, že jako příbuzný I. stupně máte vyšší riziko onemocnění?

1 ☐ ano 2 ☐ ne

7. Kouříte? 1 ☐ ano 2 ☐ bývalý kuřák 3 ☐ nekuřák

8. Kolik
cigaret/den?

9. Kolik let?

10. Tuky v dietě 1 ☐ omezují tuky v dietě 2 ☐ neomezují tuky v dietě

11. Maso 1 ☐ preferuji ryby a drůbež 2 ☐ preferuji hovězí a vepřové ☐ nepreferuji

12. Sůl 1 ☐ přisoluji jídlo 2 ☐ nepřisoluji jídlo

13. Ovoce a zelenina 1 ☐ vůbec 2 ☐ příležitostně 3 ☐ denně

14. Mléčné výrobky 1 ☐ vůbec 2 ☐ příležitostně 3 ☐ denně

15. Alkohol 1 ☐ abstinent 2 ☐ příležitostně 3 ☐ denně

16. Pivo 1 ☐ vůbec 2 ☐ příležitostně 3 ☐ denně

17. Pohybová
aktivita

1 ☐ vysoká (sportovní aktivity více než 2x týdně)
2 ☐ střední
3 ☐ nízká (sedavé zaměstnání, minimum pohybu ve volném čase)

18. Zapojl(a) jste se již do některého screeningového (vyhledávacího) programu?

1 ☐ ano 2 ☐ ne

19. Pokud ano, pak do kterého?

1 ☐ Test na okultní krvácení ve stolici

3 ☐ Jiný test
(uveďte název)

2 ☐ Kolonoskopie (endoskopické vyšetření střeva)

20. V jakém věku jste se zapojil(a) do screeningového programu?

let

21. Pokud jste se nezapojil(a), zapojíte se nyní do screeningového programu?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

22. Měl(a) jste v posledních 10 letech přítomnost krve ve stolici?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

23. Pokud ano, absolvoval(a) jste poté kolonoskopii (endoskopické vyšetření střeva)?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

24. Byl(a) jste, dle Vašeho názoru, před tímto dotazníkem dostatečně informován o riziku onemocnění nádorem tlustého střeva a konečníku a prevenci jeho vzniku?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

3 ☐ nevím

25. Jste dostatečně informován o riziku onemocnění nádorem tlustého střeva a konečníku a prevenci jeho vzniku nyní?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

3 ☐ nevím

26. Prodělal (a) jste operaci apendixu (tzv. slepého střeva)?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

27. Prodělal (a) jste operaci žlučníku?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

28. Prodělal (a) jste operaci střeva?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

29. Pokud jste muž, byl u Vás zjištěn nádor prostaty?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

30. Pokud jste žena, byl u Vás zjištěn nádor prsu?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

31. Byl u Vás zjištěn nádor tlustého střeva či konečníku?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

32. Byl u Vás zjištěn nádor žaludku?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

33. Byl u Vás zjištěn nádor slinivky břišní?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

34. Byl u Vás zjištěn jiný zhoubný nádor?

1 ☐ ano

2 ☐ ne

V kolika letech?

Jaký?

35. Jaké je Vaše zaměstnání?

Seznam tabulek, grafů a obrázků

Seznam tabulek

- Tabulka č. 1: Nehereditární rizikové a protektivní faktory KRK
- Tabulka č. 2: Barviva používaná při gastrointestinální endoskopii
- Tabulka č. 3: Lokalita resekovaného KRK u nemocných v souboru
- Tabulka č. 4: Histopatologická klasifikace detekovaných lézí
- Tabulka č. 5: Podrobné rozdělení non-neoplastických lézí (NN)
- Tabulka č. 6: Porovnání skupin neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)
- Tabulka č. 7: Typy detekovaných lézí dle Pařížské klasifikace
- Tabulka č. 8: Porovnání typů detekovaných lézí neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)
- Tabulka č. 9: Porovnání časů (T) vyšetření neparametrickým Wilcoxonovým párovým testem (WPT)
- Tabulka č. 10: Základní charakteristika souboru nemocných po resekci KRK a PPS
- Tabulka č. 11: Způsob stanovení diagnózy KRK u nemocných v souboru
- Tabulka č. 12: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a skupiny příbuzných prvního stupně
- Tabulka č. 13: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a podskupiny příbuzných prvního stupně - sourozenců
- Tabulka č. 14: Srovnání skupiny pacientů po resekci KRK a podskupiny příbuzných prvního stupně - potomků
- Tabulka č. 15: Použité metody screeningu u příbuzných prvního stupně
- Tabulka č. 16: Compliance příbuzných prvního stupně se screeningem KRK

Seznam grafů

- Graf č. 1: Porovnání časů (T) jednotlivých vyšetření v minutách

Seznam obrázků

- Obrázek 1: Schématické rozdělení povrchových neoplázií kategorie 0
- Obrázek 2. Sprejovací katetr Olympus PW-205V
- Obrázek 3. Nativní kolonoskopie bílým světlem
- Obrázek 4. Chromoendoskopie – aplikace 0,1% roztoku metylénové modři
- Obrázek 5. Chromoendoskopie – reliéfové barvení bezprostředně po aplikaci barviva
- Obrázek 6. Chromoendoskopie – absorpční barvení po 1 minutě
- Obrázek 7. Chromoendoskopie – intramukózní karcinom kolon, neoplazie se nebarví