



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV

Ondřej Čech

Kolorektální karcinom
(epidemiologie, prevence, diagnostika a léčba)

Colorectal carcinoma
(epidemiology, prevention, diagnostic and treatment)

Diplomová práce

Praha, květen 2010

Autor práce: Ondřej Čech

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **As. MUDr. René Vobořil, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Chirurgická klinika 3. LF UK a FNKV**

Datum a rok obhajoby: 9. 6. 2010

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25. května 2010

Ondřej Čech

Děkuji As. MUDr. Renému Vobořilovi, Ph.D. za odborné vedení práce, za cenné rady a připomínky a ochotu při konzultacích.

Obsah

Úvod.....	7
1. Epidemiologie.....	9
2. Prevence vzniku kolorektálního karcinomu.....	13
2.1 Primární prevence.....	13
2.1.1 Vnější faktory.....	14
2.1.2 Vnitřní faktory.....	16
2.2 Sekundární prevence.....	17
2.2.1 Screening asymptomatické populace.....	17
2.2.2 Dispenzární program vysokorizikových skupin.....	19
2.3 Terciární prevence.....	20
2.4 Kvartérní prevence.....	20
3. Patogeneze KRK.....	21
4. Patologie a klasifikace epitelových nádorů kolorektální oblasti.....	23
4.1 Patologie.....	23
4.2 Klasifikace.....	24
4.2.1 Anatomické dělení.....	24
4.2.2 Staging.....	24
4.2.3 Grading.....	26
5. Klinický obraz.....	27
6. Diagnostika.....	28
6.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření.....	28
6.2 Laboratorní diagnostika.....	28
6.2.1 Nádorové markery.....	28
6.2.2 Genetická diagnostika.....	29
6.3 Radiodiagnostika.....	29
6.3.1 Konvenční radiodiagnostika.....	29
6.3.2 Ultrasonografické vyšetření.....	30
6.3.3 Počítačová tomografie.....	30
6.3.4 Magnetická rezonance.....	31
6.3.5 Pozitronová emisní tomografie.....	31

6.4 Endoskopická vyšetření.....	31
6.4.1 Anoskopie a rektoskopie.....	32
6.4.2 Kolonoskopie.....	32
7. Léčba.....	34
7.1 Chirurgická léčba.....	34
7.1.1 Příprava nemocného k operaci.....	34
7.1.2 Operační přístupy.....	34
7.1.3 Chirurgická léčba karcinomu tlustého střeva.....	35
7.1.3.1 Standardní operace u karcinomu kolon.....	35
7.1.3.2 Urgentní operace.....	36
7.1.3.3 Paliativní léčba.....	36
7.1.4 Chirurgická léčba karcinomu rekta a rektosigmoidálního přechodu.....	37
7.1.4.1 Elektivní výkony.....	37
7.1.4.2 Paliativní výkony.....	38
7.2 Radioterapie.....	38
7.2.1 Předoperační radioterapie.....	39
7.2.2 Pooperační radioterapie.....	39
7.2.3 Nežádoucí účinky radioterapie.....	39
7.3 Chemoterapie.....	40
7.3.1 Indikace chemoterapie.....	40
7.3.2 Nežádoucí účinky cytostatické léčby.....	41
7.4 Kombinace chemoterapie a radioterapie.....	41
7.5 Biologická léčba.....	42
7.5.1 Biologické léky.....	42
7.5.2 Nežádoucí účinky biologické léčby.....	43
7.6 Podpůrná léčba.....	43
8. Metastázy kolorektálního karcinomu.....	44
Závěr.....	45
Souhrn.....	46
Summary.....	47
Seznam použité literatury.....	48
Seznam použitých zkratk.....	51

Úvod

Lidé ve vyspělých státech světa žijí většinou nezdravým stylem života. Často se pohybují ve stresujícím prostředí, nedbají dodržování zásad zdravé výživy a nesportují. Aby se se stresem vyrovnal, nebo prostě jen splynul s okolím, sáhne člověk po cigaretách nebo alkoholu. Náš organizmus není na takový způsob života stavěný a dříve nebo později se „porouchá“. Reakcí na takto patologickou zátěž jsou patologické děje v organizmu. Jedním z nich je vznik nádorového bujení, které patří k těm nejzávažnějším odpovědím na systematické poškozování těla.

K nádorům, které jsou velmi ovlivněny naší životosprávou, patří kolorektální karcinom. Na jeho vzniku se samozřejmě kromě výše jmenovaných negativních vlivů podílí i faktory vrozené. Člověk nemá možnost vybrat si, s jakou genetickou výbavou se narodí, ale pokud je díky vrozené dispozici rizikovým jedincem, měl by udělat vše, co je v jeho silách, aby svoji situaci alespoň dále nezhoršoval.

Určité části nádorů tlustého střeva a konečníku se dá nepochybně předcházet, ale jisté množství novotvarů vznikne i přes dokonalou prevenci. Pokud se tak stane, je naprosto zásadní tumor odhalit co nejdříve, protože pak má pacient opravdu velikou šanci na úplné uzdravení.

Existují lidé, kteří běží za lékařem s každou maličností. Ostatními bývají považováni za hypochondry, ale chybu rozhodně nedělají, protože jednoho dne se může zjistit, že ona „maličkost“ je prvním příznakem rakoviny.

Další skupina pacientů sama sebe pozoruje, uvědomuje si, že s nimi může být něco v nepořádku, ale snad ze studu či ze strachu, aby jim nebyla diagnostikována vážná choroba, lékaře nenavštíví. Jdou za ním, až když jsou obtíže nesnesitelné, ale tehdy již může být pozdě, neboť už mohou být v pokročilém, nevléčitelném stádiu onemocnění.

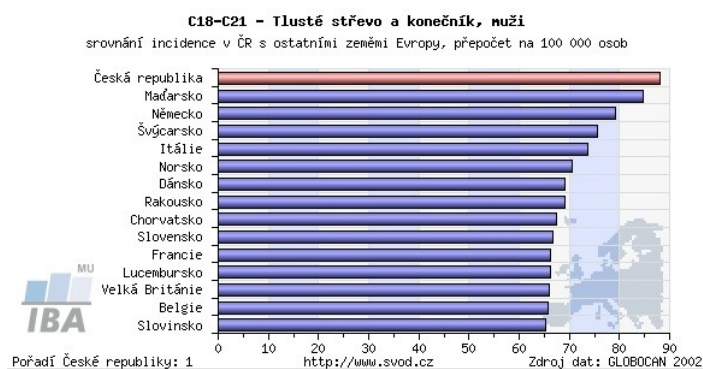
Žijí mezi námi také takoví, kteří se o nádorovou problematiku vůbec nezajímají a myslí si, že jich se to přeci netýká. Jenže kolorektální karcinom se může týkat každého z nás.

Cílem této práce je ucelení poznatků o kolorektálním karcinomu a jejich podání ve srozumitelné formě, protože si myslím, že základem péče o pacienty je jejich osvěta. Lidé, kteří se s touto problematikou blíže seznámí, lépe pochopí důležitost prevence tohoto vážného onemocnění.

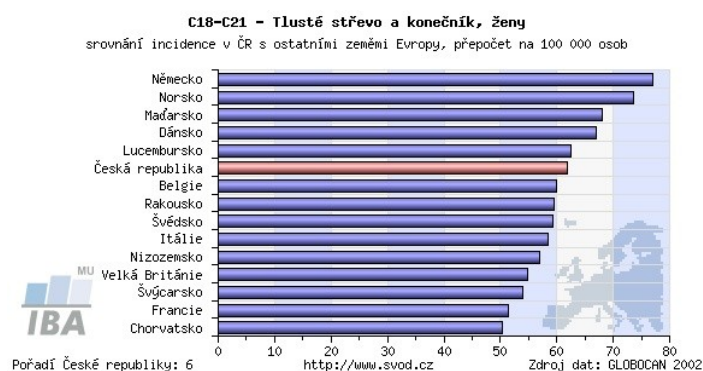
1. Epidemiologie

Kolorektální karcinom (KRK) zaujímá svou četností mezi všemi nádorovými onemocněními v České republice první místo. Alarmující jsou statistiky, které srovnávají incidenci a mortalitu tohoto zhoubného onemocnění s ostatními zeměmi Evropy, respektive celého světa. Evropské statistiky ukazují, že ve výskytu KRK je Česko na prvním místě u mužů (graf č. 1) a na 6. místě u žen (graf č. 2). Vysoká incidence KRK u mužů ve věku nad 65 let nás řadí na čelní příčku tabulek i v celosvětovém měřítku (graf č. 3).

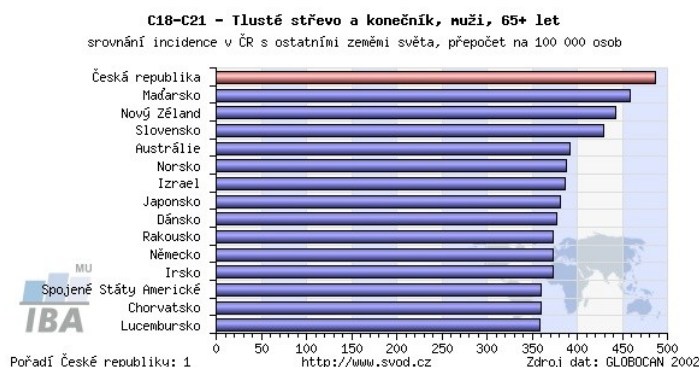
Graf č. 1 Incidence KRK u mužů, srovnání s ostatními evropskými zeměmi [26]



Graf č. 2 Incidence KRK u žen, srovnání s ostatními evropskými zeměmi [26]



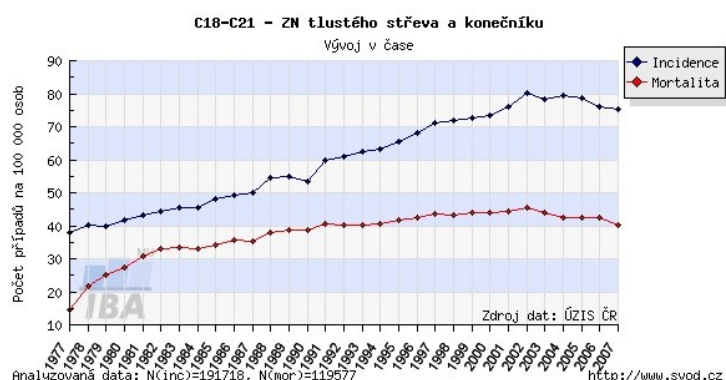
Graf č. 3 Incidence KRK u mužů nad 65 let, srovnání se světem [26]



Nadprůměrný výskyt a úmrtnost způsobená nádory v oblasti tlustého střeva a konečníku dokládají čísla z roku 2007. Tehdy bylo v České republice hlášeno 7826 případů onemocnění, z toho 4638 u mužů a 3188 u žen. Nejčastěji je novotvar lokalizován v tlustém střevě (dg. C18). Zde se nachází u mužů 55 % zhoubných nádorů, u žen 60 %. Následuje konečník (dg. C20) a oblast přechodu tlustého střeva v konečník - rektosigmoidální spojení (dg. C19). Nejméně často se zhoubný nádor nachází v řiti a řitním kanálu (dg. C21). [19]

Incidence KRK vykazovala od 70. let 20. století poměrně značný nárůst, ale v posledních letech statistická měření ukazují její mírný pokles. Další příznivou zprávou je i klesající mortalita ve stejném časovém období (graf č. 4).

Graf č. 4 Incidence a mortalita KRK v letech 1997 – 2007 [26]



Na grafu závislosti incidence KRK na věku pacienta je jasně vidět stoupající výskyt karcinomu se zvyšujícím se věkem (graf č. 5). To je dáno

narůstajícím počtem abnormalit v genomu s přibývajícím věkem. Nejčastějšími z těchto abnormalit jsou delece supresorových genů. Typickou kombinací delecí v genomu jsou delece v supresorových genech APC, DCC, a p53, společně se zvýšenou expresí onkogenu ras, popsané v 90. letech 20. století Vogelsteinem a Fearonem. Takovéto poruchy v genomu člověka jsou nejčastější příčinou ve vzniku sporadického, tedy bez vrozené dispozice vzniklého, karcinomu kolorekta. Tyto sporadické karcinomy představují asi 80 % všech KRK a setkáváme se s nimi nejčastěji u pacientů ve věku od 65 do 75 let. Přibližně 10 - 20% představují karcinomy vzniklé u dědičně predisponovaných jedinců, ať už se jedná o nádory vzniklé v terénu mnohotné adenomatózní polypózy či při Lynchově syndromu. Skupina těchto malignit se mimo jiné také vyznačuje svojí manifestací u mladších věkových skupin, tj. u pacientů do 50 let. [2,10]

Graf č. 5 Věková struktura pacientů s diagnózou KRK [26]

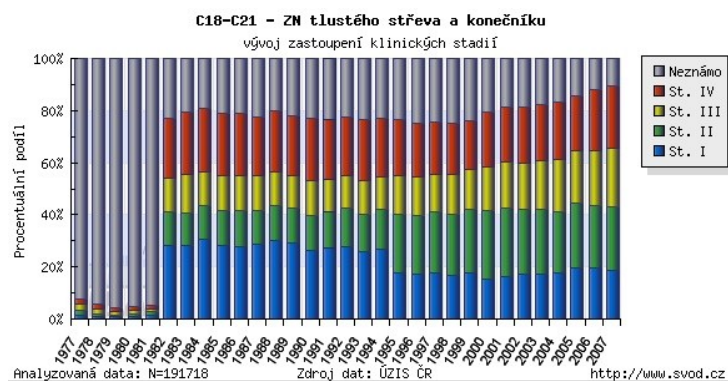


Ideálním stavem pro léčbu a prognózu pacienta s onkologickým onemocněním by bylo zachytit co možná nejvíce tumorů v časném stádiu, tedy ve stádiu I. (klinická stadia viz. tab. č. 1). Stále více se uplatňující preventivní opatření a rostoucí povědomí české populace o nádorových onemocněních by měly mít za následek větší procento nádorů zachycených v časném stadiu. Jak je ale vidět na grafu č. 6, skutečnost je jiná. Po roce 1995 dokonce markantně klesl záchyt karcinomů v I. stádiu, ve prospěch II. stádia. Tento fakt se však s největší pravděpodobností dá přičíst důkladnější klasifikaci iniciálních stádií. Statistika ale bohužel ukazuje i nárůst v oblasti III. a IV. stádia, která jsou pro léčbu již mnohem méně příznivá. [10]

Tabulka č. 1 Stadia nádorového onemocnění podle UICC 2002 [14]

Stadium I	pT1–T2 N0 M0	subseróza intaktní bez uzlinových metastáz
Stadium IIA	pT3 N0 M0	subseróza infiltrovaná bez uzlinových metastáz
Stadium IIB	pT4 N0 M0	seróza infiltrovaná nebo perforovaná nebo postižení sousedních orgánů bez uzlinových metastáz
Stadium IIIA	pT1, T2 N1 M0	uzlinové postižení
Stadium IIIB	pT3, T4 N1 M0	
Stadium IIIC	všechna T N2 M0	
Stadium IV	všechna T, všechna N, M1 vzdálené metastázy	

Graf č. 6 Zastoupení klinických stádií v letech 1997 – 2007 [26]



2. Prevence vzniku kolorektálního karcinomu

Prakticky všechna maligní nádorová onemocnění patří do skupiny nemocí, jejichž vzniku se dá s větším či menším úspěchem předcházet. Každý člověk má jinou, geneticky danou vnímavost pro onkologická onemocnění. Ta patří k faktorům individuálně neovlivnitelným, ale hraje velkou úlohu při vzniku rakovinného bujení a je značně podporována faktory vnějšími, míru jejichž expozice je člověk většinou schopen ovlivnit. A právě na tyto faktory se hlavně zaměřuje primární prevence. Prevence sekundární se zaměřuje na včasné odhalení nádorových onemocnění, a to jak u jedinců asymptomatických, tak u jedinců se zvýšeným rizikem. Terciární prevence si klade za cíl včasný záchyt případného návratu nemoci po primární léčbě a bezpříznakovém období. Prevence kvartérní předchází důsledkům nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu.

2.1 Primární prevence

Primární prevence má za cíl snížení incidence nádorů u zdravých lidí. A to hlavně formou snížení expozice vnějším rizikovým faktorům, které mají vliv na vznik nemoci. Obecné zásady prevence vzniku nádorových onemocnění jsou zformulovány v Evropském kodexu proti rakovině [21]. Podstatná část faktorů, majících vliv na vznik nádoru v oblasti tlustého střeva a konečníku, je v přímé souvislosti se životním stylem jedince. Ten je zase do jisté míry určován nastavením společnosti, ve které žije. Z toho tedy logicky vyplývá, že je důležité zaměřit realizaci prevence nejen na jedince, ale i na celou společnost. Hlavní úlohu v tomto snažení mají zdravotničtí pracovníci s lékaři v čele.

Snahou primární prevence je formou edukace eliminace expozice vnějším rizikovým faktorům. V případě kolorektálního karcinomu k nepříznivým faktorům řadíme na první místo špatné složení stravy společně s nedostatečným příjmem protektivních látek, dále kouření, nadměrné pití alkoholu a nedostatek pohybu. [2,10,20]

2.1.1 Vnější faktory

Výživa

Vztahu výživy ke vzniku nádorů se věnuje nespočet rozsáhlých klinických a epidemiologických studií. Kvantifikace podílu výživy na vzniku nádoru se vyjadřuje jako míra preventability nádoru dietními faktory. Pro kolorektální karcinom je tato hodnota 66 – 75 %. Takto vysoký podíl je dán nejen přítomností látek škodlivých, podporujících rakovinné bujení, ale také látek protektivních, které naopak karcinogenezi brání. Mezi složky stravy, které s velkou pravděpodobností podporují vznik nádoru tlustého střeva, patří vysoký podíl červeného masa a živočišných tuků ve stravě a naopak nedostatečný příjem vlákniny, ovoce, zeleniny, vitamínů a minerálů, které se řadí mezi složky protektivní.

Maximální doporučená dávka červeného masa (tedy vepřového, hovězího a skopového) je 80 gramů na den. Naopak rybí maso snižuje riziko nádorů střev.

Tuky by měly představovat maximálně 30 % z celkového energetického příjmu. Je také třeba ve stravě nahradit tuky živočišné za tuky rostlinné. Jedinou výjimkou jsou opět produkty z ryb, jejichž polynenasycené mastné kyseliny jsou tělu prospěšné.

Na významu protektivního vlivu zvýšeného příjmu vlákniny se klinické studie úplně neshodují, ale převažuje názor, že zařazení dostatečného množství vlákniny do jídelníčku společně s redukcí živočišných tuků má příznivý vliv na pokles incidence kolorektálního karcinomu. Rozlišujeme vlákninu rozpustnou a nerozpustnou. Rozpustná ve střevě bobtná a je hlavním zdrojem potravy pro bakterie. Podílí se na regulaci absorpce tuků a sacharidů a na vazbě žlučových kyselin. Zvětšením střevního obsahu snižuje koncentraci toxické látky ve střevě. Nerozpustná vláknina se podílí na zvětšení obsahu a úpravě doby průchodu tráveniny. Vláknina v tlustém střevě snižuje pH, snižuje zastoupení hnilobných bakterií, váže sekundární žlučové kyseliny a zrychluje pasáž. Přibližně 75 % studií popisuje pozitivní vliv vlákniny. Četnost vzniku kolorektálního karcinomu ve skupině jedinců s nejnižším a nejvyšším příjmem vlákniny, se lišila až o 50 %. Hlavními zdroji vlákniny jsou ovoce, zelenina a celozrnné obiloviny.

Ovoce a zelenina jsou významným zdrojem nejen vlákniny, ale i vitamínů, minerálů a dalších bioaktivních látek. V prevenci je doporučována celoroční konzumace rozmanitých druhů ovoce a zeleniny, a to v množství 400 – 800 gramů denně.

Vitamíny a minerály působí ve střevě jako protektiva. Jejich hlavním zdrojem je ovoce a zelenina. Příznivý efekt syntetických vitaminových preparátů jako doplňků stravy nebyl prokázán. Z minerálů především selen a zinek a vitaminy A, D, E, C a některé vitamíny ze skupiny B působí hlavně jako antioxidanty. Potlačují volné radikály, jež poškozují tkáň, které jsou pak méně odolné vůči vzniku rakoviny.

Důležité je rovněž skladování a zpracování potravin. Při uchovávání potravin upřednostňujeme chlazení a mrazení před jinými způsoby. Vyvarujeme se konzumace potravin napadených plísní či hnilobou. Při zpracování masa preferujeme vaření a dušení před uzením nebo grilováním. Nejíme maso připálené. [10]

Kouření a konzumace alkoholu

Kouření je v povědomí veřejnosti spojováno spíše s nádory plic, ale ve skutečnosti je rizikovým chováním pro vznik novotvarů i v dalších orgánech. V případě kolorektálního karcinomu je kouření považováno za druhý nejrizikovější faktor hned za výživou. Výsledky výzkumu uvádějí, že kouření je odpovědné za 16 % úmrtí na karcinom tlustého střeva a 22 % úmrtí na karcinom rekta, bez rozdílu, zda pacient kouřil cigarety, doutníky, dýmku či užíval žvýkáci tabák. Výsledky také ukázaly přímý vztah mezi dávkou a účinkem. Míra rizika je stejná u mužů jako u žen, ženy ale mají delší dobu latence. Prevence se tedy zaměřuje na eliminaci tabáku ze životního stylu.

Alkohol patří mezi karcinogenní látky. Představuje riziko vzniku maligního novotvaru prakticky kdekoliv v trávicí soustavě. Přestože se konzumace nedoporučuje vůbec, jsou stanoveny limity, které by se neměly překračovat. U mužů je to méně než 2 jednotky (tzn. méně než 500 ml piva nebo 200 ml vína či 50 ml destilátu) za den, u žen přibližně polovina. [10]

Pohyb

Vysoká hodnota BMI je rizikovým faktorem pro mnohá onemocnění, nádorová nevyjímaje. Ideální hodnota BMI by měla být mezi 18,5 – 25 [22]. Pohybová aktivita se jeví jako výborný protektivní faktor. Její působení je patrně komplexní. Pomáhá udržovat optimální tělesnou váhu, příznivě působí na celkový metabolismus a zvýšením peristaltiky zvyšuje rychlost pasáže potravy, čímž snižuje dobu kontaktu škodlivých látek v trávenině se sliznicí střeva. Preventivně působící aktivní životní styl by měl odpovídat 1,75 násobku bazálního metabolismu. Tomu odpovídá 1 hodina rychlé chůze každý den, plus jedna hodina aerobního cvičení za týden. [10]

Chemoprevence

Chemoprevence znamená aplikaci chemických látek k prevenci, inhibici nebo ústupu karcinogeneze. Lze ji použít u jedinců s vysokým rizikem maligních nádorů. Epidemiologické studie prokázaly účinek některých nesteroidních antiflogistik, především Aspirinu. V experimentu vedlo podávání Aspirinu až k 90 % snížení počtu adenomů a zmenšení zbývajících o 50 %. Bohužel tento efekt se ukázal jako dočasný, po vysazení preparátu se změny vrátily v plném rozsahu. Chemoprevence je stále spíše ve fázi výzkumu. Výsledky přinášejí i pokusy s kyselinou listovou, deriváty vitamínů a s estrogeny. [10]

2.1.2 Vnitřní faktory

Vnitřní faktory vzniku nemoci jsou jako takové neovlivnitelné. Jsou to faktory genetické. Ze všech tumorů kolorektální oblasti jich je asi 70 % sporadických, 20 % familiárních a 10 % hereditárních. K těmto geneticky podmíněným onemocněním patří: familiární adenomatózní polypóza, juvenilní polypóza, PTEN–hamartomatózní tumorový syndrom, Peutzův-Jeghersův syndrom, hereditární smíšený polypózní syndrom a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom).

Společnou vlastností těchto syndromů je jejich maligní zvrát v poměrně mladém věku (do 50 let) a jejich diagnostika spadá do úkolů sekundární prevence

(viz kap. 2.2). Úkolem primární prevence je propagovat zdravý životní styl se všemi výše popsanými aspekty. Podstatné tedy je naučit predisponovaného jedince žít tak, aby si ještě více nezhoršoval svoji již tak dosti nepříznivou situaci. [2,10]

2.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence je propracovaný systém opatření, která se snaží o záchyt nemoci v co možná nejčasnějším stadiu. Indikátorem její úspěšnosti je poměr lokalizovaných stádií nádorů k pokročilejším stádiím a vývoj úmrtnosti na zhoubné nádory. Protože úspěšnost onkologické léčby je ve velké míře závislá na tom, aby pacient přišel včas, nestačí pasivně čekat, až se člověk dostaví s problémem k lékaři. Sekundární prevence tedy aktivně vyhledává zhoubné novotvary, či prekancerózy. Prevence je rozdělena do dvou programů. První vyhledává sporadické karcinomy kolorekta u asymptomatické populace nad 50 let. Druhý program se zaměřuje na dispenzerizaci vysokorizikových skupin. V současnosti je k dispozici pět různých technik screeningu. Jsou to: test na okultní krvácení ve stolici (TOKS) s následným diagnostickým (kolonoskopickým) programem u pozitivních jedinců, flexibilní sigmoideoskopie (FSS), kombinace TOKS a FSS, kolonoskopie a virtuální kolografie. [2,10,13,20]

2.2.1 Screening asymptomatické populace

Depistáž bezpříznakových jedinců vychází z předpokladu, že věk je rizikovým faktorem sporadického KRK. Ten je zastoupen přibližně 80 % ze všech diagnóz C 18 – C 21. Jeho incidence se od 50. roku života přibližně dvojnásobně zvyšuje s každou dekádou. [10]

Test na okultní krvácení ve stolici

Česká republika zařadila v roce 2000 TOKS mezi preventivní onkologická vyšetření v první linii. Stala se tak teprve druhou zemí světa po Německu, která to udělala na celonárodní úrovni. Nabízet testy na okultní krvácení mají za úkol praktičtí lékaři v rámci preventivních prohlídek. V ČR je pojišťovnou hrazen 1 test za 2 roky. V ideálním případě by vyšetření mělo být každoroční.

Vyšetření okultního krvácení ve stolici vychází z faktu, že většina kolorektálních karcinomů a adenomů větších než 1 cm do stolice intermitentně ztrácí malé množství krve. Tuto krev test detekuje. Vyšetření okultního krvácení je založeno na principu guajakového testu, který vyvolává namodralé zbarvení testačního pole v přítomnosti stop krve. V Česku se jako standardní testovací souprava používá Haemocult test. Testují se 3 po sobě následující stolice. Při pozitivitě nálezu následuje pankolonoskopie. Uvádí se, že při screeningu test odhalí až 80 % – 90 % karcinomů a 50 % – 60 % adenomů. [2,10,13]

Flexibilní sigmoideoskopie

Tato metoda umožňuje pomocí flexibilního sigmoideoskopu detekovat vzhledem k predilekční lokalizaci 50 % – 60 % polypů a karcinomů. Lepší výsledky má FSS doplněná testem na okultní krvácení. FSS umožňuje mimo vyšetření sigmatu také odebrání biopsie. Po pozitivním nálezu se FSS doplňuje pankolonoskopií. [14]

Kolonoskopie

Kolonoskopie je endoskopické vyšetření konečníku, tlustého střeva, popř. terminálního ilea flexibilním endoskopem a patří k diagnostickým nástrojům první volby pro onemocnění ve výše uvedené oblasti. Od začátku roku 2009 je schváleno kolonoskopické vyšetření střeva pro bezpříznakové jedince od 55 let věku jako screeningová metoda. Provádí se po řádné přípravě pacienta a kromě diagnostického může mít i terapeutické využití. Typickým terapeutickým výkonem je endoskopická polypektomie. [23]

Virtuální kolografie

Virtuální kolografie využívá počítačové tomografie k vytváření počítačově rekonstruovaných obrazů připomínajících endoskopický obraz. Umožňuje zhodnotit lumen tlustého střeva podobně, jako je tomu u kolonoskopie. Nespornou výhodou je její neinvazivnost, ale nevýhodou je nemožnost odběru biopsie, či zákroku typu polypektomie. [10]

2.2.2 Dispenzární program vysokorizikových skupin

K vysokorizikovým skupinám patří příbuzní I. stupně nemocného s kolorektálním karcinomem nebo pokročilým polypem, dědičné syndromy jako je familiární adenomatozní polypóza a hereditární nepolypozní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom I a II), adenomový polyp v osobní anamnéze, kolorektální karcinom v osobní anamnéze a nespecifický střevní zánět (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida).

Uvedené skupiny pacientů jsou dispenzarizovány v gastroenterologických poradnách. Dle povahy rizika jsou jim doporučována preventivní opatření:

Difuzní střevní polypózy – genetické poradenství, od 10 let 1x ročně kolonoskopie nebo sigmoideoskopie. Při zjištění polypózy zvážit totální kolektomii.

Lynchův syndrom – sestavení rodokmenu, genetické poradenství, od 20 až 30 let každoročně kolonoskopie.

Příbuzní I. stupně nemocného s kolorektálním karcinomem – od 40 let každoročně TOKS.

Adenomový polyp v osobní anamnéze – endoskopickou polypektomií odstranit polyp a odeslat na histologický rozbor. Následují kontroly s četností podle výsledků histologie.

Kolorektální karcinom v osobní anamnéze – kolonoskopicky co nejdříve vyloučit synchronní tumory. Pokud je kolonoskopie negativní, indikuje se další vyšetření za 3 a za 5 let.

Nespecifické střevní záněty – při ulcerózní kolitidě je nutno nejpozději za 8 let po vzniku choroby provést pankolonoskopii a opakovat ji po 1 – 2 letech

s odběrem biopsií. U Morbus Crohn bývá pro časté stenózy kolonoskopie obtížná. Podle možností se indikuje biopsie a podle jejich výsledků se uvažuje o dalším postupu. Někdy je nutná až totální kolektomie. [2,10]

2.3 Terciární prevence

Klade si za úkol včas zachytit možný návrat choroby po primární léčbě a po bezpříznakovém období. Předně je třeba přesně určit kdo, kde a jak se bude o pacienta po vyléčení starat. Je nutné pacienta řádně edukovat a v neposlední řadě o něm vést úplný a přesný spis. Indikátorem kvality terciární prevence je především doba celkového přežití nemocných s nádory primárně diagnostikovanými v I.-III. klinickém stadiu. [20]

2.4 Kvartérní prevence

V onkologii znamená předcházení důsledků nevléčitelného nádorového onemocnění, které mohou zkracovat zbytek života nebo snižovat jeho kvalitu. A to nejen v oblasti somatické, ale i psychické a sociální. Spadá sem například prevence bolesti, infekcí atd. Dále je potřeba pacientům dát psychickou podporu a mít na zřeteli i jejich sociální zázemí. [20]

3. Patogeneze KRK

Teorie karcinogeneze předpokládá, že vznik novotvaru je předurčen vznikem první transformované buňky v původně zdravé tkáni. Tyto změny jsou způsobeny mutací či strukturálními změnami v genetické výbavě dané buňky, což má za následek poruchu regulačních mechanismů onkosupresorových genů a nekontrolovatelnou aktivitu onkogenů. Taková buňka se stává nesmrtelnou a neřízenou proliferací dává vzniknout kohortě patologických klonů, tedy nádorovému ložisku. Podle schopnosti nádoru prorůstat do okolí a šířit se na vzdálená místa metastazováním dělíme novotvary na benigní (bez této schopnosti) a maligní (které mají výše popsané vlastnosti více či méně vyjádřené).

V patogenezi KRK se uplatňují faktory hereditární a exogenní, popsané v kapitole o prevenci.

Základní morfologickou změnou při vzniku karcinomu je displastická léze epitelu kolon (aberantní kryptový fokus, plochý a polypózní adenom a neadenomové polypy jakékoli etiologie). Riziko jejich malignizace závisí na histologické stavbě a velikosti léze.

Genetický model vzniku KRK předpokládá mutaci protoonkogenu a inaktivaci tumor supresorových genů. Teprve jejich kombinace a kumulace mutací dávají základ pro vznik nádorového onemocnění. Ve vzniku karcinomu kolorekta hrají roli změny v genomu buňky. První z nich je mutace jedné alely protoonkogenu, která ho aktivuje. Aktivovaný protoonkogen, čili onkogen, narušuje normální diferenciaci buňky. Nejčastějším onkogenem je K-ras gen. Další nepříznivou změnou v genetické výbavě buňky je chromozómovou aberací vzniklá inaktivace antionkogenů. Jde především o gen p53 (na krátkém raménku 17. chromozomu-p17), APC gen (na dlouhém raménku 5. chromozomu-q5) a DCC gen (na dlouhém raménku 18. chromozomu-q18). Tyto změny jsou zjišťovány až u 80 % kolorektálních karcinomů. Třetí změna podporující vznik karcinomu, je mutace genů kódujících proteiny opravující chybné mísení nukleotidů při replikaci DNA. Do rodiny takových genů patří například MLH1, MSH2, PMS1 a další. Zárodečné mutace v těchto genech jsou typické pro

nepolypózní hereditární karcinomové syndromy, ale hrají roli i ve vzniku sporadického karcinomu.

U hereditárních nádorů je již od narození jedince ve všech jeho buňkách přítomna somatická mutace jedné alely. V okamžiku, kdy normálně fungující druhá alela téhož genu podlehne somatické mutaci, dojde k rozvoji nádorového bujení. Oproti tomu jedinec bez vrozené genetické mutace má normálně fungující obě alely důležitých genů, tudíž je potřeba více mutací ke vzniku nádoru. Z toho vyplývá větší pravděpodobnost vzniku malignity u predisponovaných jedinců proti populaci zdravé.

Nepříznivým jevem pro prognózu pacienta je stav, kdy karcinom metastazuje. Metastazování je několikastupňový proces. Probíhá ve čtyřech etapách: invaze nádoru do okolí, transport nádorových buněk po těle, nidace buněk a jejich zpětný průnik do tkáně a růst metastáz v novém prostředí.

KRK nejčastěji metastazuje do jater, dále do plic a výjimečně do dalších orgánů. Tento nádor však patří do relativně malé skupiny malignit, které mají relativně dobrou prognózu i ve své metastatické podobě. [2,6,24]

4. Patologie a klasifikace epitelových nádorů kolorektální oblasti

4.1 Patologie

Epitelové nádory jsou v tlustém střevě zastoupeny zdaleka nejčastěji. Podle biologického chování jsou rozděleny na nádory benigní (reprezentovány adenomem), maligní (adenokarcinom a neuroendokrinní karcinom) a nádory s nejistou povahou (karcinoid).

Adenom je benigní intramukózní nádor, lokalizovaný kdekoliv ve střevě. Je považován za prekancerózu karcinomu. Makroskopicky rozlišujeme frekventovanější formu polypózní (prominující do lumina střeva, spojený se sliznicí tenkou stopkou) a méně častou formu plochou, s vyšší možností malignizace. Mikroskopicky se adenom podobá původní střevní sliznici. Liší se od ní přítomností dysplazií – výskytem nezralých buněk, ztrátou produkce hlenu, hyperchromazií a zvýšenou mitotickou aktivitou. Podle struktury žláz se adenomy dále dělí na tubulární, vilózní, tubulovilózní, pilovité a mikrotubulární.

Karcinom je maligní nádor vycházející z epitelu střeva. Vyznačuje se invazí přes lamina propria mucosae do submukózy a dalších částí střeva. Makroskopicky vykazuje růst buď exofytický (do lumen střeva) nebo endofytický (ulcerózní). Histologicky 95 % všech kolorektálních karcinomů jsou adenokarcinomy. Histologický obraz rozděluje karcinomy kolorekta na tubulární adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, karcinom z prstenčitých buněk, adenoskvamózní karcinom, medulární karcinom a nediferencovaný (anaplastický) karcinom.

Neuroendokrinní karcinom je maligní nádor difuzního neuroendokrinního systému. Histologie jej rozděluje na malobuněčný a velkobuněčný typ. Jsou to špatně diferencované tumory, projevující se paraneoplastickými syndromy díky produkci hormonů.

Karcinoid je nejfrekventovanější neuroendokrinní tumor. V GIT je nejčastěji lokalizován v ileu a appendixu. Jeho biologické chování je značně nejisté. Produkuje nejrůznější působky, jako serotonin, gastrin, kalcitonin a další. Tyto látky mohou pomáhat při jeho diagnostice. [2,5]

4.2 Klasifikace

Pro zařazení nádorů do určitého systému se používá po celém světě mnoho různých klasifikací. Nádory jsou v nich řazeny podle určitých kritérií. Potřeba utřídit tumory vznikla z důvodu volby správné terapie, stanovení prognózy a v neposlední řadě také kvůli srovnávání v epidemiologických a klinických studiích. Proto bylo nutné světové klasifikace sjednotit. Současný stav je takový, že existují mezinárodně uznávané a užívané klasifikace, ale některé státy si vedle těchto zachovaly i svoji klasifikaci původní.

4.2.1 Anatomické dělení

Anatomické rozdělení tumorů kolorekta podle kritérií UICC je následující:

<u>Colon:</u>		<u>Rectum:</u>	
- caecum	(C18.0)	- rectosigmoideum	(C19)
- appendix	(C18.1)	- rectum	(C20)
- colon ascendens	(C18.2)	- anus a canalis analis	(C21)
- flexura hepatica	(C18.3)	• canalis analis	(C21.1)
- colon transversum	(C18.4)	• kloakogenní zóna	(C21.2)
- flexura splenica	(C18.5)	• léze přesahující rectum,	
- colon descendens	(C18.6)	anus a canalis analis	(C21.8)
- colon sigmoideum	(C18.7)		

[2]

4.2.2 Staging

Staging popisuje stádium nádorové nemoci. Hodnotí se nejen velikost, ale i způsob šíření nádoru do okolí, postižení lymfatických uzlin a řada dalších deskriptorů, které platí vždy jen pro určitou lokalizaci nádoru. Nejstarší a dosud hojně používaný stagingový systém je Dukesova klasifikace kolorektálních nádorů. Další klasifikací může být Astlerova – Kollerova klasifikace, která je

užívána hlavně v německy mluvících zemích. Nyní je celosvětově nejvíce užívána TNM klasifikace (akronymická zkratka Tumor – Nodus lymphaticus – Metastasis), vyvinutá společnostmi American Joint Committee on cancer a Union Internationale Contre le Cancer. [2,5,14]

Dukesova klasifikace

A: tumor neprorůstá muscularis propria

B: tumor prorůstá muscularis propria

C: postižení regionálních lymfatických uzlin

D: vzdálené metastázy

Astlerova – Kollerova klasifikace

A: tumor neproniká mukózou, karcinoma in situ

B1: tumor proniká muscularis mucosa, ale ne muscularis propria

B2: tumor proniká muscularis propria

C1: stadium B1 s postižením lymfatických uzlin

C2: stadium B2 s postižením lymfatických uzlin

D: vzdálené metastázy

TNM Klasifikace

Primární tumor (T):

TX: primární tumor nemůže být detekován

T0: primární tumor nenalezen

Tis: karcinoma in situ nepřekračuje bazální membránu

T1: tumor neproniká do svalové vrstvy

T2: tumor proniká do muscularis propria

T3: tumor proniká skrze muscularis propria do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické či perirektální tkáně

T4: tumor proniká viscerálním peritoneem nebo přímo do okolních orgánů a struktur

Postižení regionálních lymfatických uzlin (N):

NX: regionální lymfatické uzliny nemohou být posouzeny

N0: bez metastáz v regionálních uzlinách

N1: 1-3 metastázy v perikolických nebo perirektálních lymfatických uzlinách

N2: metastázy ve 4 nebo více perikolických nebo perirektálních lymfatických uzlinách

N3: metastázy v uzlinách podél cévních struktur

Vzdálené metastázy (M):

MX: přítomnost vzdálených metastáz nemůže být posouzena

M0: vzdálené metastázy nejsou přítomny

M1: vzdálené metastázy jsou přítomny

Skupiny stádií

Stádium 0: Tis, N0, M0

Stádium I: T1 nebo T2, N0, M0 (odpovídá Dukes A)

Stádium II: T3 nebo T4, N0, M0 (odpovídá Dukes B)

Stádium III: jakékoliv T, N1-3, M0 (odpovídá Dukes C)

Stádium IV: jakékoliv T nebo N, M1 (odpovídá Dukes D)

4.2.3 Grading

Hodnotí stupeň diferenciaci nádoru, určovaný podle jeho cytologických vlastností. [2,5]

GX: Grading nemůže být stanoven

G1: Dobře diferencované tumory

G2: Středně diferencované tumory

G3: Málo diferencované tumory

G4: Nediferencované tumory

5. Klinický obraz

V časných stádiích, kdy je nádor velmi malý a omezený na sliznici, je šance na jeho úplné vyléčení největší. Pacienti v této době bývají zcela bez potíží a pokud se u nich nějaké symptomy objeví, většinou si je sami nějak odůvodní, aniž by byli odborně vyšetřeni. To je také jedním z důvodů, proč je mnoho střevních nádorů diagnostikováno až v pokročilém stádiu.

Symptomatologie KRK závisí do značné míry na lokalizaci tumoru. Pravý tračník má relativně prostorné lumen a jeho obsah je řídký. Novotvary v této lokalizaci proto většinou bývají dlouho asymptomatické. Pacienti přicházejí na vyšetření s anemií, slabostí, nechutenstvím, hubnutím, nevolností nebo dokonce s hmatnou rezistencí v břiše. Někdy lze na pacientovi vidět ikterus. Pacient často popisuje bolest břicha, může se u něj objevit meléna, ale častěji spíše okultní krvácení. Při fyzikálním vyšetření hmatná játra mohou vyvolat podezření na jaterní metastázu. Nádory v colon descendens a v sigmoideu se častěji projevují poruchami pasáže. Střevo je zde totiž užší a jeho obsah hustší. Objevují se obstipace, které jsou střídány průjmy (vznikající v okamžiku, kdy střevní obsah překoná překážku). Střídání zácpy a průjmu je typickým znakem nádorů tlustého střeva v této oblasti a lékař by měl po tomto důležitém anamnestickém údaji aktivně pátrat. Nemoc lokalizovaná v oblasti rekta se typicky manifestuje tenezmy s následnou defekací krvavého hlenu nebo se zjevnou enterorrhagií.

U pokročilé formy nádoru může dojít k perforaci střeva prorůstajícím tumorem s následnou difúzní peritonitidou. Někdy se může KRK manifestovat až rozvinutým ileem, provázeným enormní distenzí střeva s hrozící perforací. Jindy působí tumor pacientovi obtíže tlakem na močovod a nemocný pak přichází s urologickými obtížemi. Může se také stát, že nemocného přivedou na vyšetření až projevy vzdálených metastáz, kterými mohou být například zhoršené dýchání, bolesti zad, žloutenka nebo neurologické příznaky. [4,14]

6. Diagnostika

6.1 Anamnéza a fyzikální vyšetření

Podobně jako je tomu u jiných nemocí, má i v diagnostice KRK mimořádný význam kvalitně odebraná anamnéza a důkladně provedené fyzikální vyšetření. Anamnestické údaje se soustředí hlavně na anamnézu osobní, kde pátráme po obtížích s vyprazdňováním, změny v charakteru stolice či její frekvence, idiopatických střevních zánětech apod. Stejně tak je ale důležitá i anamnéza rodinná. Zaměříme se na nádorová a polypózní onemocnění u blízkých příbuzných. Při fyzikálním vyšetření pozorněji sledujeme oblast břicha a anální krajiny. K základnímu vyšetření neodmyslitelně patří i vyšetření per rectum, u žen i per vaginam.

6.2 Laboratorní diagnostika

Klasické biochemické vyšetření nepotvrdí sice diagnózu, ale podává informace o celkovém vnitřním stavu pacienta a vysvětluje některé symptomy. Na rozbor se odesílá krev a moč. V krvi nekonstantně zjišťujeme zrychlenou sedimentaci erytrocytů, zvýšené CRP, zmnožení α -globulinů, popřípadě sekundární anemii.

6.2.1 Nádorové markery

Nádorové markery jsou látky produkované buď přímo tumorózními buňkami nebo organismem jako odpověď na bujení. Rozlišujeme je na celulární (v nádorových buňkách) a humorální (v tělních tekutinách).

Pro svoji nízkou specifitu se vyšetřování tumormarkerů nehodí jako screeningová metoda a ani nepotvrdí diagnózu. Naopak výborně se hodí k posuzování efektu terapie, ke sledování případného návratu nemoci po terapii a při stanovení prognózy pacienta. Sérové nádorové markery vyšetřované u KRK jsou CEA, CA 19-9, TPA, CA 72-4 a některé další, méně významné. [2,10]

6.2.2 Genetická diagnostika

Využívá se především u hereditárních forem nemoci. Genetické vyšetření umožňuje nalezení asymptomatického jedince s vysokým rizikem vzniku onemocnění. Díky jeho dispenzarizaci je pak možná včasná diagnóza. Využívané techniky jsou polymerázová řetězová reakce, polymorfismus délky restričních řetězců, Single Strand Conformation Polymorphism, Denaturing Gradient Gel Electroforesis a další. Genetické vyšetření hledá abnormality v genomu buňky specifické pro kolorektální karcinom. [2,24]

6.3 Radiodiagnostika

Radiodiagnostika byla dříve na první pozici mezi diagnostickými metodami v oblasti střev. Ovšem s rozvojem endoskopických technik tyto do značné míry radiodiagnostiku nahradily. Pravda je taková, že obě metody se spíše doplňují, než že by si konkurovaly.

V pozadí stála konvenční radiodiagnostika u nádorů rekta. Ale využití moderních metod, jako transrektální ultrasonografie (TRUS), magnetická rezonance (MR) a pozitronová emisní tomografie (PET), přineslo novou kvalitu do diagnostiky onemocnění konečníku.

6.3.1 Konvenční radiodiagnostika

Nativní snímek břicha je indikován u podezření na střevní neprůchodnost. Diagnosticky cenný je RTG hrudníku, který může odhalit případné plicní metastázy.

Dvojkontrastní irrigografie je rentgenové vyšetření tlustého střeva, provádí se především tehdy, když není možné provést kolonoskopii, při stenotických procesech a obtížných anatomických poměrech. Vyšetření spočívá v podání baryové suspenze a insulflaci vzduchu. Nevýhodou této metody je především nemožnost odběru biotických vzorků a odstranění polypů. Je nezbytné toto

vyšetření doplnit o rektoskopii, neboť irrigografie nemusí zobrazit ani pokročilý nádor v rektu.

Pasáž gastrointestinálním traktem je pouze orientačním vyšetřením, prováděným jen zřídka, a to u nemocných, jež nejsou schopni podstoupit irrigografii či kolonoskopii. Spočívá ve vypití 500 ml suspenze barium sulfátu, po němž následuje v pravidelných intervalech rentgenové snímkování. [2]

6.3.2 Ultrasonografické vyšetření

Transabdominální USG se pro vyhledávání tumorů kolon nehodí, protože je schopna zobrazit pouze pokročilé infiltrativní změny. Prospěšná je ale ve stagingu nemoci, protože dokáže poměrně spolehlivě odhalit metastázy v játrech, nebo hydronefrózu při okluzi ureteru. [2]

Transrektální ultrasonografie je metoda hodnotící nádory v oblasti anu, rekta a rektosigmoidea. K vyšetřování se využívají většinou rigidní sondy, ale stále častěji také sondy, které jsou součástí flexibilních endoskopů. Mimo novotvarů střeva je tato metoda vhodná také pro vyšetření prostaty u mužů. Výhodou metody je přesné posouzení stupně invaze nádoru do stěny střeva a snadné odhalení infiltrovaných uzlin. Nevýhodou je téměř nemožné rozlišení mezi jizevnatou tkání po chirurgickém odstranění tumoru a rezidui nádorové tkáně. [9,10]

6.3.3 Počítačová tomografie

Moderní rychlé spirální CT přístroje jsou schopny během několika vteřin zhotovit snímek celého břicha a pánve. Na tomto snímku lze hodnotit stěnu kolon, okolní orgány a eventuálně zvětšené mízní uzliny. U vyšetření CT je důležitá příprava pacienta, včetně podání kontrastních látek intravenózně a perorálně. Šíře zobrazovacích vrstev tomogramu je 5 až 10 mm. Přínos CT do diagnostiky KRK spočívá v občasném odhalení tumoru tlustého střeva u pacienta s nejasným

nálezem hmatné rezistence v břiše a možnosti zároveň zhodnotit parenchymatózní orgány z hlediska přítomnosti metastáz. [2,10]

Novým trendem v diagnostice tumorů střev je virtuální kolografie (viz kap. 2.2.1).

6.3.4 Magnetická rezonance

MR je moderní neinvazivní zobrazovací metoda, která je indikována prakticky jen u nádorů rekta. Záchyt novotvaru ve vyšší etáži střev metodou MR bývá spíše náhodný u vyšetřeních z jiné indikace. Před vyšetřením je potřeba medikamentózně utlumit střevní motilitu, aby neznehodnotila výsledný obraz. Hlavní užití magnetické rezonance spočívá v rozlišení nádorové recidivy a pooperační jizvy v konečniku. A to především u pacientů po abdominoperineální amputaci rekta, kde není možné endoskopické vyšetření. [10]

6.3.5 Pozitronová emisní tomografie

Tato metoda z oboru nukleární medicíny využívá zvýšené metabolické aktivity nádorových buněk k jejich detekci. Princip spočívá v tom, že tyto buňky mnohem více vychytávají intravenózně podanou ¹⁸F-fluorodeoxyglukózu (FDG) a stáradají ji. Speciální snímače jsou pak schopny zobrazit distribuci FDG v organismu a najít tak viabilní nádorové buňky. Indikace k PET jsou: restaging, kontrola úspěšnosti terapie a staging před zahájením terapie. [10]

6.4 Endoskopická vyšetření

Endoskopická vyšetření hrají velmi důležitou roli v diagnostice nádorů kolon a rekta. Jejich výhodou je, že kromě vizuálního pohledu do lumen střeva má vyšetřující možnost ve stejné době odebrat vzorek tkáně na histologické vyšetření. Kromě biopsie lze také provádět léčebné zákroky. Nevýhodou endoskopických metod je diskomfort, který vyšetření nemocnému způsobuje. Pacienti často vyžadují místo endoskopie některé z radiodiagnostických vyšetření jen ze strachu

z bolesti či z ostychu. K endoskopickým vyšetřením dolní části trávicího traktu se řadí anoskopie, rektoskopie, flexibilní sigmoideoskopie (viz kap. 2.2.1) a kolonoskopie.

6.4.1 Anoskopie a rektoskopie

Tato vyšetření se provádějí rigidními endoskopy. Anoskop má délku asi 7 cm. Vyšetřujeme jím anální kanál a distální třetinu rektální ampule. Rektoskop je endoskopický nástroj délky 25 – 30 cm a šířky okolo 2 cm. Tím je dána vzdálenost, kterou lze při vyšetření prohlédnout. Rektoskopie musí u symptomatického pacienta následovat i v případě negativního fyzikálního nálezu per rectum. Na rozdíl od anoskopie, kde není vyprázdnění střev důležité, je pro provedení rektoskopie nutno střevo vyprázdnit mikroklyzmatem. [9]

6.4.2 Kolonoskopie

Indikace ke kolonoskopickému vyšetření jsou: verifikace patologického nebo neurčitěho nálezu zjištěného při irigoskopii, ultrasonografii nebo CT, dále jasný patologický nález při RTG vyšetření vyžadující histologické vyšetření, neobjasněné gastrointestinální krvácení, nevysvětlitelná ztrátová anémie, vyšetření pro střevní neoplázie, chronické idiopatické střevní záněty, průjmy nejasné etiologie a kolonoskopie terapeutická.

Nemocného je pro toto vyšetření potřeba řádně připravit důkladným vyčištěním střev, úpravou jeho chronické medikace a v neposlední řadě také psychicky. Před vlastním vyšetřením se podává intravenózně analgosedace, kterou lze během vyšetření doplnit o spasmolytikum pro lepší průchod endoskopu střevem. Rizikové pacienty je nutno během vyšetření důkladně monitorovat, těm bez rizika je doporučována pouze pulzní oxymetrie.

Kolonoskop, většinou délky 160 – 170 cm, zavádí lékař po předchozím vyšetření per rectum. Snahou je co nejrychlejší dosažení caeca. Část nálezů je objevena již při zavádění přístroje, ale definitivní posouzení se provádí při pomalém vytahování endoskopu. Lékař provádějící endoskopii hodnotí vzhled a

barvu sliznice, cévní kresbu, abnormální střevní obsah, detailně se věnuje patologickým nálezům, ze kterých je k diagnostickým účelům odebírán různý počet biopsií podle druhu a rozsahu nálezu.

Po vyšetření je nutno nechat pacienta zotavit se na k tomu určeném místě.

Komplikací kolonoskopie může být alergická reakce na podané léky, kardiorespirační komplikace, infekční komplikace a perforace střeva. Naštěstí tyto stavy nebývají časté. [23]

7. Léčba

Léčba je vždy individuální pro každého pacienta podle stádia a průběhu jeho nemoci a podle jeho aktuálního celkového stavu. Způsoby léčení se dají dělit podle několika kritérií, a to podle užitých technik a podle léčebného cíle. Podle prvního z nich je léčba novotvarů dělena na chirurgickou, radioterapii, chemoterapii a léčbu biologickou. Tyto metody se v léčbě často doplňují. Podle léčebného cíle rozlišujeme postupy kurativní a paliativní. Dalším z hledisek léčby je, zda je operace elektivní (plánovaná) nebo urgentní.

7.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba představuje základ v kurativní terapii. Pokud je nádor omezen na submukózu tlustého střeva, je samotný chirurgický výkon dostatečnou léčbou. Pokud novotvar proniká přes muscularis propria, je chirurgický výkon doplněn adjuvantní cytostatickou terapií.

7.1.1 Příprava nemocného k operaci

Prvním a velmi zásadním aspektem v přípravě nemocného je jeho informovanost. Pacient musí být upozorněn na možné nepříznivé následky operačního výkonu a následně musí podepsat informovaný souhlas. Pokud se jedná o operaci plánovanou, snažíme se upravit pacientovo vnitřní prostředí. Vyprázdnění kolon se děje ortográdním způsobem, pokud je toto nedostatečné, doplníme o klyzma. Před operací pacient dostane elastické punčochy na nohy a subkutánně nízkomolekulární heparin k prevenci tromboembolické nemoci. Infekci předcházíme aplikací antibiotik. [1,2]

7.1.2 Operační přístupy

Konvenční přístup do dutiny břišní je přístup střední laparotomií v hypogastriu nebo mezogastriu.

Laparoskopická operace může nahradit klasickou laparotomií. O její indikaci rozhoduje operatér. Laparoskopie bývá spojena s kratší dobou hospitalizace a větším pooperačním komfortem pro pacienta, ale samotná operace většinou trvá déle. Tato technika se nehodí u urgentních výkonů. [1]

7.1.3 Chirurgická léčba karcinomu tlustého střeva

7.1.3.1 Standardní operace u karcinomu kolon

Standardním operačním postupem u karcinomu tlustého střeva je elektivní radikální resekce úseku střeva s nádorem za současného systematického odstranění lymfatického povodí en bloc a primární anastomóza. Hranice resekce střeva je určena potřebným rozsahem disekce lymfatických uzlin.

Pravostranná hemikolektomie je typickou operací pro karcinom céka a colon ascendens. Zároveň je nutné odstranit uzliny v oblasti a. ileocolica a a. colica dextra.

Rozšířená pravostranná hemikolektomie je indikována u karcinomu pravé flexury a proximálního colon transversum. Rozšířená proto, protože nádory v této oblasti leží na rozhraní zón s různými oblastmi odtoku lymfy. Je tedy třeba odstranit obě oblasti lymfatické drenáže, které přicházejí v úvahu. Následně provádíme end-to-end ileotransverzoanastomózu pro obnovení střevní pasáže.

Resekci colon transversum provedeme při tumoru uloženém uprostřed transversa, společně s resekci obou flexur. Výkon je zakončen kolokoloanastomózou.

Rozšířená levostranná hemikolektomie je typickým operačním řešením karcinomu levé flexury. Je nutno odstranit lymfatické povodí a. colica media a a. mesenterica inferior.

Levostranná hemikolektomie s radikálním podvázáním a. mesenterica inferior je indikována u karcinomu v colon descendens. Distální resekce střeva leží v horní třetině rekta.

Resekce sigmoidea je metodou volby u karcinomu rostoucím v esovité kličce.

Hartmannova resekce se provádí u nádoru v oblasti rektosigmoidea, kdy se po odstranění tumoru slepě uzavře aborální část střeva a orální úsek se vyvede jako terminální kolostomie.

Subtotální a totální kolektomii indikujeme v případě mnohočetných tumorů na tračniku a znamenají odstranění celého tračniku až po oblast sigmoidea, respektive rekta. K obnovení střevní pasáže se pak provádí ileosigmoideoanastomóza, respektive ileorektoanastomóza.

Proktokolektomie znamená úplné odstranění tlustého střeva s konečníkem nebo i análním kanálem se založením terminální ileostomie. V případě ponechání anu je možné jeho napojení na ileum po vytvoření ileálního pouče. [1,2,17]

7.1.3.2 Urgentní operace

Karcinom tračniku, který si vyžádá urgentní operační zákrok budí podezření na vysoké stadium nemoci s nepříznivou prognózou. Urgentní stavy způsobené nádorem jsou ileus, krvácení a nejvzácněji perforace střeva. Operace, pokud je opravdu nutná, probíhá podle obecných principů radikality. U primárně neresekabilních lokálních nálezů by měla být po dekompresi založena derivační stomie. Krvácení z nádoru se snažíme zastavit endoskopickými metodami. Brzy poté následuje elektivní výkon. [1,2,17]

7.1.3.3 Paliativní léčba

Paliativní operace jsou prováděny nikoliv s cílem vyléčení pacienta, nýbrž za účelem ulevit jeho obtížím v době, kdy je již jeho nemoc v neléčitelném stádiu. Paliativní výkony u inoperabilních tumorů tračniku jsou: paliativní anastomóza (ileotransverzoanastomóza nebo transverzosigmoideoanastomóza) a kolostomie či ileostomie. U vysocerizikových pacientů je snaha o provedení endoskopické paliativní léčby. Velmi účinnými paliativními metodami jsou laserová elektrokoagulace a elektrokoagulace nekontaktní, kterou zajišťuje argonová plazmatická koagulace. [1,2,3,17]

7.1.4 Chirurgická léčba karcinomu rekta a rektosigmoidálního přechodu

7.1.4.1 Elektivní výkony

Přední dolní resekce rekta (Dixon) je dnes nejčastěji indikovanou svěrač zachovávající operací. Její indikací jsou nádory lokalizované v oblasti esovité kličky, rektosigmoideálního přechodu, proximální a střední třetiny rekta. Břišní dutina je otevřena dolní střední laparotomií protaženou kraniálně nad pupek. Po protěti peritonea je podvázána horní rektální tepna, často je ale ligována až dolní mezenterická tepna těsně za odstupem z aorty. Po mobilizaci kolon a rekta se provádí mezorektální excize za účelem odstranění eventuálních mikrometastáz. Za kurativní se považuje, lze-li resekovat 2 cm zdravého střeva pod nádorem a odstranit nejméně 10 cm střeva nad nádorem společně s lymfatickým povodím. Anastomózu tlustého střeva s rektálním pahýlem lze provést buď ručně nebo staplerovou technikou. Zakládají se anastomózy koloanální, kolorektální a kolopouchanální (po předchozí přípravě střeva).

Abdominoperineální amputace rekta (Miles) hraje důležitou roli v léčení nemocných s distálně uloženým tumorem. Výkon zahrnuje odstranění aborální třetiny sigmoidea, rektosigmoidea, rekta a anu, včetně análních svěračů a levátorů dna pánevního. Operace je doplněna resekci pánevního peritonea a bilaterálních ischiorektálních tkání. Výkon je prováděn kombinovaným přístupem abdominálním a perineálním. Orální sigmoideum se vyústí na předem označeném místě jako trvalá terminální kolostomie.

Lokální operace karcinomu rekta se v minulosti užívala jen u vysoce rizikových pacientů nebo u těch, kteří odmítli trvalou kolostomii. Dnes je tato metoda indikována i u některých případech časných stádií maligních tumorů rekta. V podstatě se jedná jen o malé (do 3 - 4 cm) a dobře diferencované tumory, které neprorostly do střevní stěny hlouběji než do muscularis propria. Tudíž se u nich s největší pravděpodobností nepředpokládá výskyt metastáz. Možnosti přístupu k nádoru jsou cestou endoanální, parasakrální a transsakrální. Velký přínos pro lokální operace rekta přineslo zavedení techniky operace Buessovým operačním rektoskopem. Tento transanálně zaváděný nástroj umožňuje lokální operaci nádoru vzdáleného až 25 cm od anokutánní linie. [1,2,9,17]

7.1.4.2 Paliativní výkony

Paliativní resekce rekta usnadňuje dožití pacientům s generalizovaným nádorem.

Rekanalizační výkony jsou vhodné pro pacienty s obstrukcí střeva nádorem, ale se zachovanou funkcí svěrače. Rekanalizaci je možno provést elektrokoagulací nádorové masy, kryochirurgicky, laserovou koagulací, aplikací cytotoxické látky přímo do nádoru, nebo zavedením kovového intraluminálního stentu.

Kolostomie je metodou volby tehdy, když nelze tumor resekovat. [2,9]

7.2 Radioterapie

Radioterapie je metoda využívající k léčbě novotvarů ionizujícího záření. Je indikována buď jako kurativní nebo jako paliativní. Metoda není vhodná pro léčbu zhoubných nádorů tračniku, protože nádorová letální dávka převyšuje toleranční dávku střev. Ale naopak je standardní součástí léčby nádorů konečníku.

Princip léčby zářením spočívá v aplikaci takové dávky, která je letální pro tumor a zároveň není smrtelná pro okolní zdravé orgány. Tumorózní letální dávka je přibližně 40 – 70 Gy. Tato dávka je nemocnému aplikována v průběhu 4 – 6 týdnů, při frakcionaci 5x týdně, s ložiskovou týdenní dávkou přibližně 10 Gy.

Podle toho, kde je při terapii umístěn zdroj záření mluvíme o teleterapii (ozařování zevní) nebo brachyterapii (ozařování intrakavitální, intersticiální). Při teleterapii je zdroj záření vzdálen minimálně 5 cm od těla pacienta. Tato metoda je volena především u nádorů uložených hluboko v těle. Brachyterapie je způsob léčby ionizujícím zářením, kdy je emitor paprsků umístěn v těsné blízkosti tumoru, či přímo v něm.

Radioterapie je indikována buď jako neoadjuvantní (předoperační), nebo adjuvantní (pooperační). Kombinace obou (takzvané sendvičové techniky) se ukázala jako nadměrná zátěž pro pacienta, ze které mu neplynul odpovídající benefit. [2,9,10,15,]

7.2.1 Předoperační radioterapie

Neoadjuvantní radioterapie je používána jako standardní léčba karcinomu rekta poměrně krátce. Je indikována u tumorů ve stadiu T3 a T4 (Dukes B a C). Důvodem zavedení této terapie je snížení rizika peroperačního rozsevu nádorových buněk v oblasti břicha a pánve. Dalším argumentem je zmenšení objemu tumorózní masy po ozáření (tzv. downstaging) a tím zlepšení výsledků následného chirurgického výkonu snížením rizika vzniku lokální recidivy. Díky předoperačnímu ozáření se zvýšilo množství resekčních, sfinkter zachovávajících operací a někdy lze tímto postupem dosáhnout konverze inoperabilního nálezu na operabilní. [9,10,15,]

7.2.2 Pooperační radioterapie

Je indikována u nemocných s nádorem rozsahu pT3 a pT4 s průkazem postižení lymfatických uzlin, u neradikálních resekcí, v případech, kdy je tumor fixován k pánevní kosti, nebo v případě, kdy pacient odmítl indikovanou neoadjuvantní terapii. Její výhodou oproti předoperačnímu ozařování je znalost kompletní histologie nádoru a z ní vyplývající lépe cílená léčba. Nevýhoda spočívá v častějším výskytu nežádoucích účinků. Pooperační radioterapie je indikována za účelem odstranění zřejmých nebo potenciálních zbytků nádoru po chirurgickém zákroku. [9,10,15,]

7.2.3 Nežádoucí účinky radioterapie

Léčba ionizujícím zářením se prakticky nemůže obejít bez vedlejších účinků, protože ozáření je vystavena i okolní zdravá tkáň. Je tedy snahou tyto účinky co možná nejvíce minimalizovat a pokud to jde, tak jim předcházet. Rozsah vedlejších účinků a jejich intenzita jsou ovlivněny velikostí ozařovaného objemu, dávkou záření, druhem záření, kombinací s chemoterapeutiky a mnoha dalšími faktory.

Nežádoucí účinky radioterapie se dají rozdělit na akutní a pozdní. Mezi nejčastější akutní vedlejší účinky patří dermatitida, vyjádřená pestrými příznaky od zčervenání kůže až po špatně se hojící kožní ulcerace. Další časté komplikace ozařování jsou proktitida, enteritida a cystitida. Při kombinované radioterapii s chemoterapií se může objevit hematologická toxicita. Výrazné nežádoucí účinky mohou být příčinou přerušování léčby. Pozdní toxicita se projevuje několik měsíců i let od ukončení léčby. Nejčastějšími příznaky bývají chronická proktitida, enteritida, fibróza močového měchýře, neuralgie, lymfedémy končetin, azoospermie či radiační kastrace u žen. [9,10,15]

7.3 Chemoterapie

Chemoterapie je součástí komplexní léčby kolorektálního karcinomu. K léčbě využívá chemických látek – cytostatik.

7.3.1 Indikace chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie navazuje na chirurgickou léčbu. Jejím cílem je eradikace mikroskopických reziduí po odstranění primárního nádoru a regionálních uzlin. Léčba cytostatiky je indikována u všech nemocných ve 3. klinickém stádiu nemoci a u některých ve 2. stádiu. Neoadjuvantní chemoterapie je prakticky vždy kombinována s radioterapií. Její využití je hlavně u zhoubných novotvarů v oblasti rekta. Chemoterapie hraje důležitou roli také v oblasti paliativní medicíny. Je indikována u velmi pokročilého a recidivujícího KRRK nebo u metastazujících nádorů. V těchto případech má léčba pacientovi především ulevit od obtíží způsobených nádorem, volíme tedy šetrnější režimy podávání léku, kvůli minimalizaci nežádoucích účinků.

Chemoterapeutická léčba se skládá z podávání kombinací léků, jejichž účinky se vzájemně doplňují, a probíhá podle daných režimů. Příklady používaných režimů v adjuvantní chemoterapii uvádí tabulka číslo 2. [2,3,9,10,12]

Tabulka č. 2 Příklady používaných režimů v adjuvantní chemoterapii KRK [16]

Režim	Dávky cytostatik	Počet cyklů
Mayo režim	5-fluorouracil 425 mg/m ² + leukovorin 20 mg/m ² (1.–5. den, 1x za 4 týdny)	6
De Gramont	leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 200 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)	12
FOLFOX 4	oxaliplatin 85 mg/2 hod. infuze (1. den), leukovorin 200 mg/m ² – 2 hod. infuze + 5-fluorouracil 400 mg/m ² bolus + 5-fluorouracil 600 mg/m ² – 22 hod. infuze (1. a 2. den, 1x za 2 týdny)	12
Xeloda monoterapie	kapecitabin 1 250 mg/m ² 2x denně (1.–14. den, 1x za 3 týdny)	6

7.3.2 Nežádoucí účinky cytostatické léčby

Nežádoucí účinky chemoterapie jsou velice časté a některé se mohou objevit již po první dávce. Nejčastějšími vedlejšími projevy léčby jsou příznaky gastrointestinální. Projevují se jako nauzea, zvracení, snížená chuť k jídlu, průjem nebo naopak zácpa. Většinou se u léčeného objeví také přechodná alopecie. Často postiženým systémem je kostní dřeň, kde může dojít k útlumu krvetvorby. Následná trombocytopenie se může projevovat krvácivými stavy a díky leukopenii je pacient náchylnější k infekcím. Je také třeba myslet na možnost kardiotoxicity některých cytostatik a stejně tak je nutno kontrolovat funkci jater a ledvin. Narušeno může být vyžívání pohlavních buněk, které je většinou přechodné, ale v některých případech zůstává pacient trvale sterilní.

Z uvedeného výčtu je jasné, proč se pacienti chemoterapie mnohdy velmi obávají. Je proto nutné je předem důkladně se vším seznámit a poučit je o opatřeních, která musí ve svém životě zavést, aby minimalizovali nežádoucí dopad cytostatik na jejich organizmus. V neposlední řadě je nutné pracovat s jeho psychikou a pokud by to vylo nutně včas mu doporučit konzultaci s psychologem. [9]

7.4 Kombinace chemoterapie a radioterapie

Konkomitantní chemoradioterapie je využívána u pacientů s nádorem rekta. Lze ji indikovat předoperačně a pooperačně. Výhodou této kombinace je systémové působení cytostatik se současným lokálním účinkem ionizujícího

záření. Cytostatika využívaná v této kombinaci navíc působí jako radiosenzibilizér. Nejčastěji používaným chemoterapeutikem je 5-fluorouracil.

Bohužel právě agresivita, s jakou chemoradioterapie zasáhne nádorovou tkáň je důsledkem mnohem častějších a vážnějších nežádoucích účinků. [10]

7.5 Biologická léčba

Novým směrem v léčbě KRK je využití cílené biologické léčby monoklonálními protilátkami. Monoklonální protilátky jsou schopny vyhledat v organismu nádorové buňky, zastavit jejich růst a různým způsobem je ničit. Tyto léky jsou používány v kombinaci s chemoterapií nebo jako monoterapie. Léčba je určena pro pacienty s metastázami kolorektálního karcinomu.

7.5.1 Biologické léky

Rostoucí nádor společně se zvětšováním svého objemu klade stále větší nároky na přísun živin, kyslíku a odvádění odpadních látek. Za tímto účelem má schopnost angiogeneze. Důležitou roli v novotvoření cév hraje vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který aktivuje tyrozinkinázy na povrchu endoteliálních buněk a je tak hlavním regulátorem normálního a patologického růstu cév. Většina v současné době užívaných biologických léků reguluje nádorovou angiogenezi ovlivněním VEGF.

Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF. Váže se na něj a zabraňuje tak interakci mezi VEGF a tyrozinkinázovými receptory. Je indikován společně s chemoterapeutiky 5-fluorouracilem a leukovorinem jako terapie první volby v léčbě metastatického karcinomu tlustého střeva a rekta.

Cetuximab je rekombinantní chimerická monoklonální IgG protilátka, která se váže na extracelulární část receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Vazba cetuximabu na EGFR blokuje fosforylaci a aktivaci kináz, což vede k inhibici růstu buněk, indukci apoptózy, snížení produkce matrix metalloproteináz a VEGF. Cetuximab v kombinaci s cytostatikem Irinotekanem je indikován jako lék druhé volby u metastatického KRK.

Panitumumab je další monoklonální protilátka proti EGFR, která byla nedávno registrována pro monoterapii metastatického kolorektálního karcinomu po selhání režimů s 5-fluorouracilem, irinotekanem a oxaliplatinou. [3,12, 16,18,25]

7.5.2 Nežádoucí účinky biologické léčby

Nejčastějším nežádoucím účinkem bevacizumabu je hypertenze, dále se mohou objevit proteinurie až nefrotický syndrom, zvýšené riziko krvácení a trombóz, zhoršené hojení ran a zřídka perforace tlustého střeva. Hlavním nežádoucím účinkem cetuximabu a panitumumabu je kožní toxicita, projevující se suchostí kůže a akneiformním exantémem. Vyrážka se vyskytuje nejčastěji v místech s vyšším výskytem mazových žlázek, jako je obličej, hrudník a horní část zad. U všech monoklonálních protilátek se mohou vyskytnout také alergické reakce až anafylaxe. [12]

7.6 Podpůrná léčba

Podpůrná léčba je nedílnou součástí péče o onkologického pacienta. Zahrnuje sledování pacientova vnitřního prostředí a jeho úpravu a léčbu možných nežádoucích účinků onkoterapie. Důležitou roli hraje léčba bolesti. V neposlední řadě je nutno pacientovi zajistit adekvátní psychoterapeutickou a rehabilitační péči.

8. Metastázy kolorektálního karcinomu

Zhoubné nádory mívají tendenci k vytváření dceřinných ložisek. Metastázami bývají postiženy buď lymfatické uzliny, nebo vzdálené orgány. Metastázy se mohou objevit již v době diagnózy primárního tumoru, pak hovoříme o synchronních metastázách, nebo po určité době latence od operačního odstranění primárního ložiska, to jsou metastázy metachonní.

KRK patří k maligním tumorům, u kterých přítomnost metastáz neznamená vždy infaustní prognózu. Tento nádor nejčastěji metastazuje cestou portální žíly do jater. Méně časté je šíření do plic a téměř raritní je zakládání metastáz v CNS a dalších orgánech. Prognóza pacienta závisí na množství a velikosti metastáz a na jejich resekabilitě. Pokud je ložisko neodstranitelné, můžeme se pokusit jeho o konverzi na resekabilní pomocí neoadjuvantních režimů včetně biologické léčby. V případě, že se pacienti ani pak nedostanou do resekabilního stadia, lze využít lokálně ablačních technik, ničících nádor lokálně bez jeho resekce. K nim patří například ischemizace, radiofrekvenční ablace, fotodynamická terapie a další.

Snaha o kurativní resekci metastáz nádorů kolorekta je odůvodněna šancí na pětileté přežití více než 25 % – 45 %, což je mnohem více než u některých jiných nemetastazujících malignit v časnějším stadiu choroby. [3,11]

Závěr

Kolorektální karcinom je nejčastějším nádorovým onemocněním trávicí soustavy a patří k nejvíce frekventovaným rakovinným onemocněním ve vyspělých zemích celého světa. Incidence kolorektálního karcinomu v České republice každým rokem stoupá a i přes stále se zdokonalující možnosti diagnostiky a léčby bohužel nijak výrazně neklesá jeho mortalita. Přitom tato nemoc patří mezi onkologická onemocnění s velmi slušnou prognózou. Problém však je, že u značné části nemocných je karcinom diagnostikován až v pokročilém stádiu choroby s postižením lymfatických uzlin či se vzdálenými metastázami. Většinou jsou to lidé, kteří podcenili první příznaky a zanedbali prevenci.

Preventivní opatření se přitom nezdají být ničím složitým. V podstatě se jedná „jen“ o zdravý životní styl. Dostatek pohybu a správné složení stravy společně s absencí kouření a pití alkoholu nepředchází jen vzniku nádorů střev, ale jsou preventivními opatřeními proti většině civilizačních onemocnění.

Ze strany lékaře je nutné aktivní vyhledávání lidí se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Snadné screeningové metody společně s velmi vyspělými metodami diagnostickými jsou schopny odhalit nádor ve velmi raném stádiu, k tomu je ale nutné na nádor v diferenciálně diagnostické rozvaze pomyslet.

Tato práce měla za cíl stručně shrnout soudobé poznatky o kolorektálním karcinomu. Připomenout vážnost tohoto zhoubného onemocnění, ale také informovat o možnostech moderní léčby. V příštích letech se jistě objeví nové postupy chirurgické léčby a nové léky, ať již na bázi monoklonálních protilátek či jiné. Dnes ale platí a myslím, že bude platit i v budoucnu, čím včasější diagnóza, tím lepší prognóza.

Souhrn

Česká republika se dlouhodobě pohybuje na čelních příčkách světových tabulek incidence a mortality kolorektálního karcinomu. I přes propracovaná preventivní opatření se stále nedaří zachytit většinu z těchto nádorů v časném stádiu, které má výbornou prognózu. Diagnostika a léčba rakoviny tlustého střeva a konečníku je v Česku na vysoké úrovni, ale prognóza každého pacienta závisí na tom, jestli přijde s obtížemi včas.

Summary

The Czech Republic has been leading the world order of incidence and mortality of colorectal carcinoma for a long time. Despite of the fact the prevention strategy is elaborated very well, we still can't manage to diagnose most of the tumors in early stadium, when the prognosis of disease is the best. There are diagnostic and treatment of colorectal cancer on the high level in Czech Republic, but its prognosis depends on an individual patient and his approach and responsibility to come to the doctor in time with the first symptoms.

Seznam použité literatury

Tištěná literatura

- [1] BECKER, H. D. et al. *Chirurgická onkologie*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005. 854 s. ISBN 80-247-0720-9.
- [2] HOLUBEC, L. et al. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2004. 175 s. ISBN 80-247-0636-9.
- [3] HORÁK, L., SKŘIČKA, T. et al. *Paliativní léčba rakoviny konečníku*. 1. vyd. Hradec Králové: Olga Čermáková, 2008. 180 s. ISBN 978-80-86703-27-5.
- [4] KLENER, P. et al. *Vnitřní lékařství*. 3. přeprac. vyd. Praha: Galén, Karolinum, 2006. 1158 s. ISBN 80-7262-430-X.
- [5] MIŘEJOVSKÝ, P., BEDNÁŘ, B. *Obecná patologie*. 1.vyd. Praha: Karolinum, 1994, 84 s. ISBN 80-7066-950-0.
- [6] NEČAS, E. et al. *Obecná patologická fyziologie*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2005. 377 s. ISBN 80-246-0051-X.
- [7] TROJAN, S. et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha: Grada Publishing, 2003. 771 s. ISBN 80-247-0512-5.
- [8] VOKURKA, M., HUGO, J. et al. *Velký lékařský slovník*. 1. vyd. Praha: Maxdorf, 2002. 926 s. ISBN 80-85912-43-0.
- [9] VYSLOUŽIL, K. *Komplexní léčba nádorů rekta*. 1.vyd. Praha: Grada Publishing, 2005. 196 s. ISBN 80-247-0628-8.
- [10] VYZULA, R., ŽALOUĐÍK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: Vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf, 2007. 287 s. ISBN 978-80-7345-140-0.

Elektronické zdroje

- [11] KALA, Z. Metastatický kolorektální karcinom. *Onkologická péče* [online]. 2008, vol. 12, no. 4 [2010-04-18]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/op_casopis.php?i=2&ID=10. ISSN 1802-7407.
- [12] BŮCHLER, T. Systémová léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologická péče* [online]. 2008, vol. 12, no. 3 [2010-03-11]. Dostupné z:

http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/op_casopis.php?ID=9&i=2. ISSN 1802-7407.

[13] HEP, A., KREJČÍ, I. Screening kolorektálního karcinomu. *Onkologická péče* [online]. 2007, vol. 11, no. 1 [2010-01-09]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/op_casopis.php?ID=1&i=2. ISSN 1214-5602.

[14] KALA, Z. Kolorektální karcinom. *Onkologická péče* [online]. 2008, vol. 12, no. 3 [2009-12-20]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/op_casopis.php?ID=9&i=2. ISSN 1802-7407.

[15] MACHÁŇOVÁ, M. Radioterapie nádorů konečníku. *Onkologická péče* [online]. 2008, vol. 12, no. 3 [2010-05-02]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/odbornici/vzdelavani/op_casopis.php?ID=9&i=2. ISSN 1802-7407.

[16] ČWIERTKA, K. Přehled nechirurgické léčby kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. 2008, vol. 2, no. 1 [2010-03-25]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/magno/xon/2008/mn1.php>. ISSN 1803-5345.

[17] PENKA, I., KALA, Z. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. 2008, vol. 2, no. 1 [2010-03-24]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/magno/xon/2008/mn1.php>. ISSN 1803-5345.

[18] FÍNEK, J. Biologická léčba kolorektálního karcinomu. *Interní medicína pro praxi* [online]. 2008, vol. 10, no. 2 [2010-02-15]. Dostupné z: <http://www.internimedicina.cz/magno/int/2008/mn2.php>. ISSN - 1803-5256.

[19] Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. *Novotvary 2007 ČR* [online]. 21.4.2010 [2010-05-10]. Dostupné z: http://www.uzis.cz/article.php?type=1&mnu_id=5100&mnu_action=select.

[20] ŽALOUDÍK, J., VYZULA, R., VORLÍČEK, J. *Onkoprevence pro Českou republiku* [online]. Poslední aktualizace 30. 4. 2009 [2010-03-10]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/onkologie/onkoprevence.php>.

[21] DUŠEK, L., VORLÍČEK, J. *Evropský kodex proti rakovině* [online]. 2003 [2010-03-10]. Dostupné z: <http://www.onconet.cz/index.php?s=narodni-onkologicky-program&f=evropsky-kodex-proti-rakovine>.

- [22] *Výpočet Body Mass Index* [online]. [2010-03-11]. Dostupné z: <http://www.vypocet.cz/bmi>.
- [23] VÍTEK, P., KRAJZLÍKOVÁ, I., URBAN, O. *Kolonoskopie* [online]. [2010-02-02]. Dostupné z: <http://www.kolonoskopie.cz>.
- [24] MINÁRIK, M., MINÁRIKOVÁ, P. Genetika a biologie kolorektálního karcinomu. *Bulletin HPB* [online]. 2005, vol. 13, no. 2 [2010-01-28]. Dostupné z: <http://www.hpb.cz/index.php?pId=05-2-04>.
- [25] KISS, I., TOMÁŠEK, J. *Rakovina tlustého střeva a konečníku* [online]. Poslední aktualizace 30.04.2009 [2010-02-23]. Dostupné z: http://www.linkos.cz/pacienti/traveni_clanek.php.
- [26] BRABEC, P. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Poslední aktualizace 14.01.2010 [2010-01-23]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

Seznam použitých zkratek

a.	arteria
APC	Adenomatous Polyposis Coli
BMI	Body Mass Index
CA 19-9	antigen CA 19-9
CA 72-4	antigen CA 72-4
CEA	karcinoembrionální antigen
cm	centimetr
CNS	centrální nervová soustava
CRP	C reaktivní protein
CT	počítačová tomografie
DCC	Deleted in Colorectal Carcinoma
DNA	deoxyribonukleová kyselina
EGFR	epidermální růstový faktor
FDG	¹⁸ F-fluorodeoxyglukóza
FSS	flexibilní sigmoideoskopie
GIT	gastrointestinální trakt
Gy	gray
IgG	Imunoglobulin G
kap.	kapitola
K-ras	kirsten rat sarcoma
KRK	kolorektální karcinom
ml	mililitr
MLH1	mutL homolog 1
mm	milimetr
MR	magnetická rezonance
MSH2	mutS homolog 2
PET	pozitronová emisní tomografie
PMS1	postmeiotic segregation increased 1
RTG	rentgen
tab.	tabulka

TNM	Tumor – Nodus lymphaticus – Metastasis
TOKS	test na okultní krvácení ve stolici
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TRUS	transrektální ultrasonografie
tzv.	tak zvaný
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USG	ultrasonografie
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
ZN	zhoubný nádor