

**Univerzita Karlova**

**1. lékařská fakulta**

**OPTIMALIZACE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO  
KARCINOMU: OD INDIKÁTORŮ KVALITY POPULAČNÍHO  
PROGRAMU KE STRATIFIKACI INDIVIDUÁLNÍHO RIZIKA**

**HABILITAČNÍ PRÁCE**

Štěpán Suchánek

2017

## **Lence, Adélce a Adámkovi**

## OBSAH

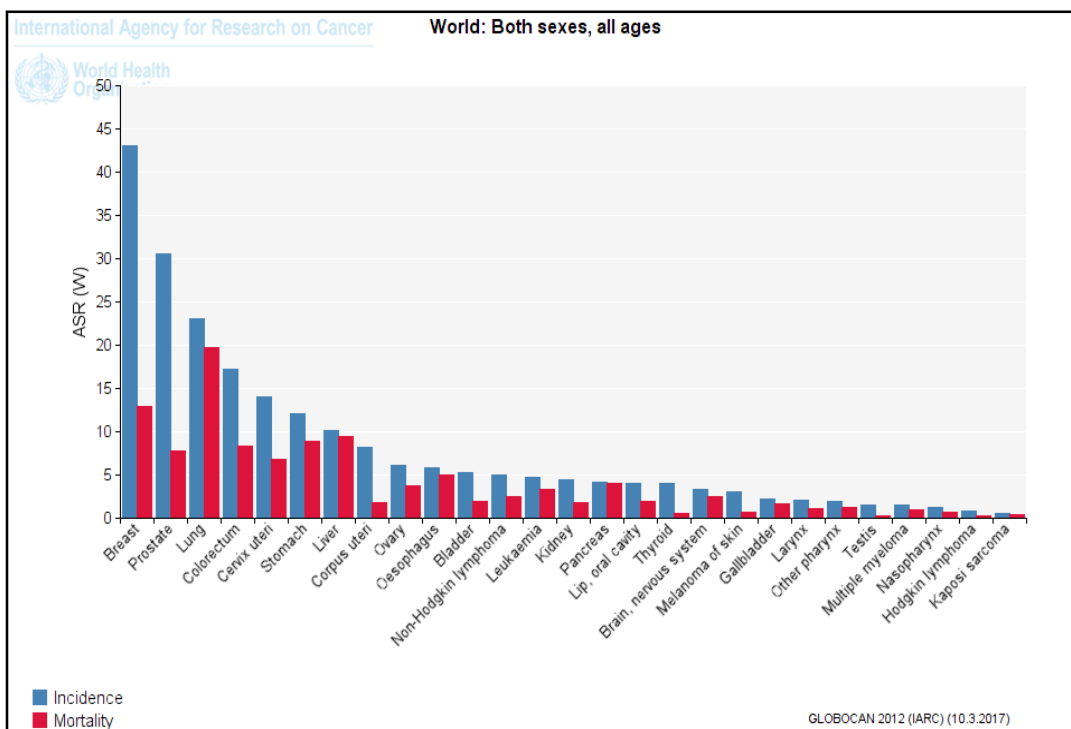
1. ÚVOD .....	4
2. POPULAČNÍ SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU .....	7
2.1. Dlouhodobé indikátory kvality .....	8
2.2. Časné indikátory kvality .....	11
3. SCREENINGOVÉ METODY .....	13
3.1. Testy na okultní krvácení do stolice .....	13
3.2. Endoskopické metody .....	16
3.3. Kolonická kapsle.....	24
4. STRATIFIKACE INDIVIDUÁLNÍHO RIZIKA .....	28
5. ZÁVĚR .....	31
6. SUMMARY .....	32
7. SEZNAM ZKRATEK .....	33
8. SEZNAM OBRÁZKŮ.....	34
9. SEZNAM TABULEK .....	35
10. SEZNAM LITERATURY .....	36
11. PODĚKOVÁNÍ .....	41
12. SEZNAM PŘILOŽENÝCH PUBLIKACÍ .....	42

## 1. ÚVOD

Kolorektální karcinom (KRK) představuje celosvětově vážný zdravotnický a ekonomický problém. Roční finanční náklady na léčbu a další péči o pacienty s kolorektálním karcinomem v USA představují přibližně 99 miliard dolarů<sup>1,2</sup>.

Toto zhoubné onemocnění je celosvětově třetím nejčastějším nádorem u mužů (po karcinomu plic a prostaty; 746.000 nových případů; 10,0 % ze všech nádorů) a druhým u žen (po karcinomu prsu; 614.000 nových případů; 9,2 %) viz obrázek 1 a tabulka 1 (obě pohlaví dohromady). Téměř v 55 % je diagnostikován v ekonomicky rozvinutých zemích. Incidence vykazuje vysokou (až desetinásobnou) regionální variabilitu u obou pohlaví, nejvyšší je v Austrálii/Novém Zélandu a nejnižší v Západní Africe.

Oproti tomu mortalita KRK se v posledních letech snižuje a dle aktuálních dat z databáze GLOBOCAN zaujímá čtvrté místo (po karcinomu plic, jater a žaludku; 694.000 úmrtí; 8,5 % ze všech nádorů) s větším počtem úmrtí v méně vyvinutých zemích. Geografická variabilita není tak výrazná, jako v případě incidence, s šestinásobnými (muži) a čtyřnásobnými (ženy) rozdíly. Nejvyšších hodnot dosahuje ve Střední a Východní Evropě a nejnižších v Západní Africe<sup>3,4</sup>.



**Obrázek č. 1** Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu ve světě v porovnání s ostatními nádory (obě pohlaví, ASR-W); zdroj: GLOBOCAN 2012<sup>3</sup>

**Tabulka č. 1. Epidemiologie kolorektálního karcinomu**

Region	Incidence		Mortalita	
	Absolutní počty (tisíce)	ASR-W	Absolutní počty (tisíce)	ASR-W
<b>Svět</b>	1 360	19,3	694	8,3
<b>Evropa (region)</b>	447	60,3	215	12,5
<b>EU (EU-28)</b>	345	68,3	152	11,8
<b>Česká republika</b>	8	78,9	4	15,4

EU Evropská unie; ASR-W světový věkový standard

Středoevropské země (Slovensko, Maďarsko a Česká republika; ČR) patřily tradičně mezi oblasti s nejvyšší incidencí a mortalitou KRK v Evropě, s hodnotami dvou až trojnásobně vyššími než země s nejnižším výskytem (např. Bosna a Hercegovina, Řecko). Nicméně pozice České republiky se změnila v roce 2012, kdy se z třetího místa v obou ukazatelích posunula na pátou příčku v incidenci a na devátou v mortalitě. Příčina tohoto jevu je multifaktoriální, nicméně je pravděpodobné, že výrazný vliv hraje i organizovaný program screeningu KRK.

Poslední dostupná epidemiologická data ukazují, že v roce 2014 byl v ČR karcinom kolorekta diagnostikován u 8324 osob a 4015 jich na toto zhoubné onemocnění zemřelo. Počet nově diagnostikovaných nemocných od 70. let minulého století stále rostl. Při pohledu na časovou křivku vývoje incidence KRK v ČR je patrné, že počínaje rokem 2002 došlo k její stabilizaci. Pozitivní vývoj lze vypočítat v mortalitě KRK, která od roku 2002 postupně klesá<sup>5</sup>. Stabilizovaná úmrtnost při rostoucí incidenci ale nutně vede k nárůstu počtu žijících osob, které mají nebo měly diagnostikovaný tento typ nádoru.

Prevalence kolorektálního karcinomu dosáhla v ČR v roce 2013 hodnoty 55 000 osob<sup>6</sup>. I přes rozvoj diagnostiky a zahájení screeningového programu se bohužel v čase výrazně nemění zastoupení klinických stadií kolorektálního karcinomu. Pouze přibližně 47 % onemocnění je diagnostikováno v časném stadiu (I a II), která lze snáze léčit; a tento nepříznivý vývoj nebyl dosud prolomen. Většina nádorů je zjištěna v pokročilém stadiu (III a IV), které vyžadují náročnou chirurgickou a onkologickou terapii. Časná diagnostika má zásadní význam pro pětileté relativní přežití pacientů, které v klinickém stadiu I dosahuje téměř 91 %, v případě metastatického onemocnění však pouze necelých 16 %<sup>6</sup>.

Kolorektální karcinom je nádor dobře ovlivnitelný prevencí. Primární prevence kombinuje zdravý životní styl a kvalitní životosprávu. V sekundární prevenci se uplatňují dvě metody: screening (depistáž) a dispenzarizace vysokorizikových jedinců (surveillance, follow-up). Screening představuje časnou diagnostiku choroby v běžné populaci u bezpříznakových jedinců starších 50 let. Věk je průměrný rizikový faktor sporadického KRK, který představuje většinu (80–95 %) nádorů v kolorektu<sup>7</sup>. Cílem screeningu je zejména snížení incidence a mortality KRK, zvýšení záhytu kolorektální neoplázie, definované jako karcinom nebo pokročilý adenom (velikost >10 mm, tubulovilózní nebo vilózní charakter polypu a/nebo přítomnost dysplastických změn vysokého stupně) a dále zvýšení podílu časných stádií na úkor pokročilých.

Kvalita screeningového programu závisí na dvou základních předpokladech: dobré organizaci a výběru vhodné screeningové metody.

Organizovaný program vychází z národní zdravotnické politiky. Může mít formu oportunní nebo populační. V případě oportunního systému je iniciativa k provedení screeningu závislá na každém jednotlivci a motivovaném lékaři. Populační screening je definován jasnou identifikací každého jedince, který je adresně zván na screeningová vyšetření ve stanoveném intervalu<sup>8</sup>.

Efektivitu programu lze hodnotit dle přesně definovaných indikátorů kvality. Mezi časně (krátkodobé) indikátory kvality patří celkové pokrytí cílové populace a záhyt kolorektální neoplázie pomocí screeningových metod. Dle Evropských doporučení je dostatečná účast cílové populace 45 %, ideální 65 %<sup>9</sup>.

Mezi pozdní (dlouhodobé) indikátory kvality patří snížení celkové incidence a mortality; zvýšení záhytu časných stádií nádorů a snížení výskytu intervalových karcinomů.

Jednotlivé parametry spolu souvisí a navazují na sebe. Základním krokem je volba vhodné screeningové metody (tomuto tématu je věnována samostatná kapitola číslo 3) a její kvalitní provádění na dostatečně velkém počtu cílové populace. Tím dojde k navýšení diagnostikovaných kolorektálních neoplázií a jejich endoskopické či chirurgické terapii. To ve svém důsledku vede přechodně ke zvýšení incidence karcinomů (v časnějších stádiích), následně však k jejímu snížení, které je následováno redukcí mortality.

Tato publikace je rozdělena do tří částí, které reflektují vývoj programu screeningu KRK v České republice.

První část je zaměřena na popis přechodu programu od oportunního k populačnímu, který probíhal na bázi medicíny založené na důkazech a tuzemských i zahraničních zkušenostech. Efektivita programu je demonstrována pomocí časných i dlouhodobých indikátorů kvality. Tímto tématem se zabývají publikace 1 a 2.

V druhé části jsou komentovány publikace 3–6, zaměřené na jednotlivé screeningové metody, které jsou běžně využívány v národních screeningových programech (především testy na okultní krvácení do stolice – publikace 3, flexibilní sigmoideoskopie a kolonoskopie – publikace 4 a 5), nebo jsou zatím pouze předmětem zájmu odborných studií. Zde jde zejména o kapslovou kolonoskopii, jejíž efektivita v detekci kolorektální neoplázie u screeningové populace byla hodnocena v české multicentrické studii (publikace 6).

Poslední část práce je zaměřena na aktuální téma individualizace screeningu, kde se zdá být zásadní identifikace jedinců z běžné populace, kteří mají zvýšené riziko vzniku kolorektální neoplázie z jiných důvodů, než je věk nad 50 let. Jde zejména o pacienty s metabolickým syndromem. V ČR proběhla rozsáhlá multicentrická prospektivní studie, jejímž cílem bylo zjistit, zda jsou osoby ze screeningové populace se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem a/nebo diabetici 2. typu současně nositeli vyššího rizika kolorektální neoplázie. Tato studie je předmětem publikace 7.

## **2. POPULAČNÍ SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU**

Screening KRK má v České republice mnoholetou tradici. Již v roce 2000 byl zahájen Národní program screeningu KRK s využitím guajakových testů na okultní krvácení do stolice (gTOKS). Vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na kvalitu programu byl v roce 2006 vytvořen on-line Registr screeningových kolonoskopií (Registr) založený na sběru anonymně individuálních dat. Počátkem roku 2009 došlo k úpravě programu zavedením imunochemických testů na okultní krvácení do stolice (FIT; od roku 2014 zcela nahradily gTOKS) a jednostupňového screeningu v podobě screeningové kolonoskopie.

V současné době je asymptomatickým jedincům ve věku od 50 do 54 let nabízen v ambulancích praktických lékařů a gynekologů FIT v jednoročním intervalu. V případě jeho pozitivitu následuje TOKS-pozitivní kolonoskopie. Od 55 let věku

byla zavedena možnost volby, a to buď FIT ve dvouletém intervalu, nebo screeningové kolonoskopie, která může být v intervalu deseti let zopakována<sup>10</sup>.

V roce 2014 bylo zavedeno státem organizované korespondenční adresné zvaní, kterým došlo k transformaci programu z oportunního na populační. Osobám z cílové populace ve věku 50-70 let, které se programu dosud neúčastnily, jsou zasílány dopisy s informacemi a pozvánkami na screeningové metody. Tito jedinci jsou identifikováni z databází plátců zdravotní péče dle přesných kritérií: žádný záznam o léčbě KRK, TOKS v posledních 3 letech, preventivní kolonoskopii (TOKS-pozitivní nebo screeningové) v posledních 5 letech, terapeutický endoskopický či chirurgický výkon v posledních 4 letech. V případě neúčasti (non-respondeři) jsou dopisy zasílány opakovaně. Systém adresného zvaní zahrnuje pozvánky na tři základní screeningové programy: kolorektální, mamární a cervikální.

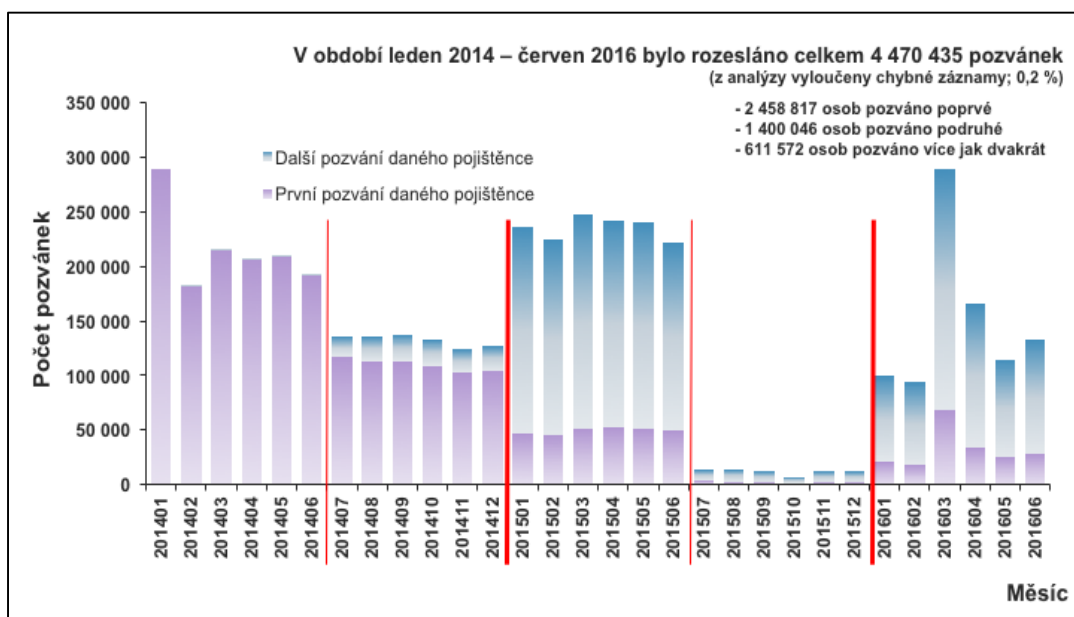
### **2.1. Dlouhodobé indikátory kvality**

Obsahem publikace 1 jsou průběžné výsledky adresného zvaní do října 2015. V současné době je již k dispozici souhrnná analýza prvních 30 měsíců projektu (leden 2014–červen 2016). Během tohoto období bylo osloveno téměř 4,5 milionů jedinců, jak dokumentuje obrázek č. 2 (data z druhé poloviny roku 2016 zatím nejsou k dispozici). Systém je založen na principu „birthday invitation“, kdy v den narozenin jsou data pojištěnců v systému plátců zdravotní péče automaticky zkontrolována a v případě splnění výše zmíněných kritérií je odeslán dopis s pozvánkou.

Nejvyšší počet pozvaných byl v první polovině roku 2014, kdy byla také spuštěna doprovodná mediální kampaň. V lednu bylo pozváno téměř 300 tisíc pojištěnců. Do června 2014 se počet pozvánek pohyboval okolo 200 tisíc a následně od července do prosince okolo 130 tisíc (u přibližně 20 tisíc osob měsíčně šlo o opakované zvaní). Od ledna do června 2015 bylo zváno okolo 240 tisíc pojištěnců (téměř 190 tisíc pojištěnců měsíčně opakovaně), v druhé polovině roku 2015 přibližně 10 tisíc osob. V první polovině roku 2016 lze sledovat značnou variabilitu v počtu zaslaných pozvánek (100-300 tisíc), převážně se jednalo o opakované pozvání.

Zvaní jsou pojištěnci jak Všeobecné zdravotní pojišťovny (2,7 milionu osob; 61%), tak i ostatních plátců zdravotní péče, sdružených ve Svazu zdravotních pojišťoven (1,7 milionu osob; 39%).





**Obrázek č. 2** Vývoj adresného zvaní na programy screeningu kolorekta, mammy a cervixu

Nejvíce pozvánek bylo rozesláno v rámci screeningu KRK, což se týkalo 3,4 milionu osob (77 % ze všech pozvaných), se stejným zastoupením obou pohlaví (1,7 milionu mužů a 1,7 milionu žen). Na první pozvánku zareagovala a screeningové vyšetření podstoupila téměř jedna čtvrtina osob (19,5 %), většina vždy v první polovině obou let. Míra účasti cílové populace na druhý dopis („reminder“) byla nižší, průměrně 15,3 %, viz tabulka č. 2 (analýza prvních dvou let).

**Tabulka č. 2** Výsledky adresného zvaní na screening kolorektálního karcinomu v letech 2014-2015

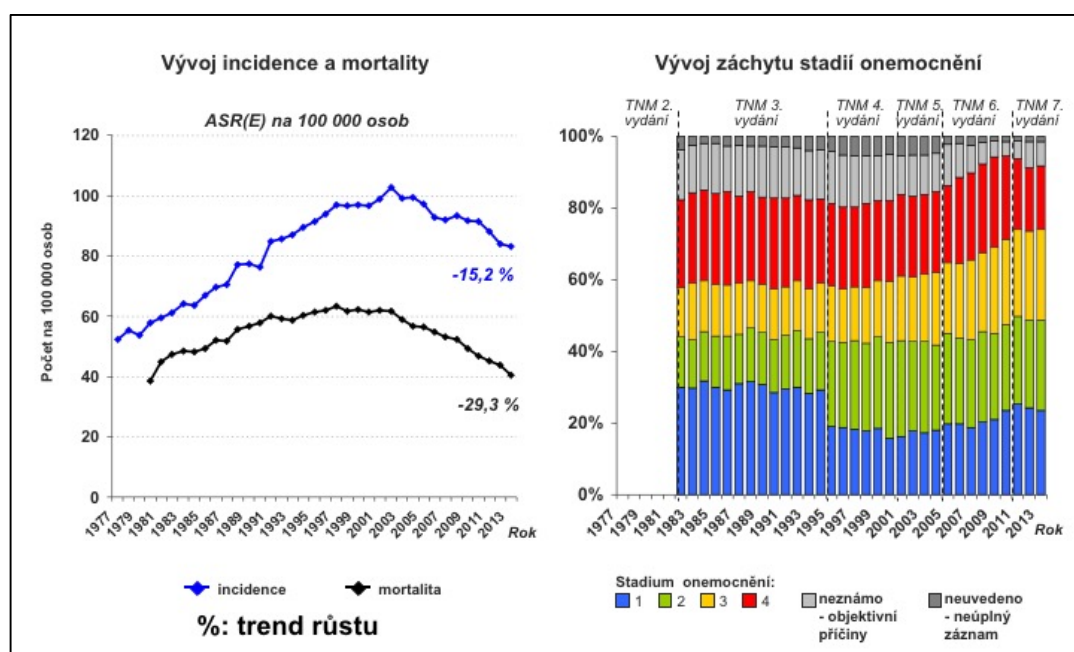
Období <sup>1</sup>	Poprvé pozvání				Podruhé pozvání			
	Počet osob	Míra účasti	Věk <sup>2</sup>	Průměrný follow-up (měsíce)	Počet osob	Míra účasti	Věk <sup>2</sup>	Průměrný follow-up (měsíce)
<b>1. pololetí roku 2014</b>	989 919	19 %	59 let	11	-	-	-	-
<b>2. pololetí roku 2014</b>	505 822	15 %	59 let	7	100 267	17 %	59 let	11
<b>1. pololetí roku 2015</b>	201 342	24 %	57 let	11	861 061	17 %	60 let	11
<b>2. pololetí roku 2015</b>	9 948	20 %	56 let	6	9 078	12 %	57 let	7

<sup>1</sup> hodnota odráží průměrnou dobu od pozvání do konce sledovaného období účasti nebo do doby, kdy je pojištěnci zaslaná další pozvánka

<sup>2</sup> průměrný věk

Tato iniciativa se projevila na významném vzestupu pokrytí cílové populace. Zatímco v roce 2013 činilo 26,9 %, tak v roce 2014 a 2015 narostlo na 31,5 %, respektive 33,1 % (poměr z celé populace nad 50 let věku). V kohortě osob ve věku 55–69 let (nejčastěji hodnocené období v zahraničních programech) je nárůst účasti ještě výraznější: z 31,8 % (2013) na 37,6 % (2014) až na 40,4 % (2015).

Zavedení systému adresného zvaní bylo zásadním krokem v přechodu z oportunního na populační screeningový program. Cílem této transformace bylo zvýšení efektivity programu a splnění dlouhodobých indikátorů kvality. Již v éře oportunního programu byl parný výrazný trend snižování celkové incidence a mortality KRK, nicméně bez navýšení zachytu časných stádií, jak vyplývá z obrázku č. 3.



**Obrázek č. 3** Vývoj incidence, mortality a klinických stádií kolorektálního karcinomu v České republice (ASR-E); zdroj: Národní onkologický registr, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)<sup>5</sup>

Od roku 2000, kdy byl zahájen Národní program screeningu KRK v ČR, do roku 2014 (poslední dostupná data) došlo ke snížení incidence o 15,2 % a mortality o 29 % (přepočítáno na evropský věkový standard). To lze považovat za nejvýraznější úspěch programu a další pozitivní nárůst těchto epidemiologických ukazatelů lze očekávat až se projeví efekt přechodu na populační program.

Dlouhodobým indikátorem kvality, který však vzhledem k legislativním překážkám nelze v českých podmínkách sledovat, je výskyt intervalových

karcinomů (karcinom diagnostikovaný před plánovanou dispenzární kolonoskopií nebo následným termínem screeningového vyšetření).

Toto téma je v zahraničí velmi aktuální a sledované. V americké studii zahrnující pacienty po endoskopické resekci adenomů, byl diagnostikován KRK u přibližně 0,5 % pacientů během tříletého intervalu<sup>11</sup>. Mezi příčiny intervalových karcinomů patří zejména přehlédnutí adenomů nebo nekompletní endoskopická resekce kolorektální neoplázie. Odhaduje se, že přibližně 2 % adenomů >1 cm a až 26 % adenomů ≤ 5 mm v průměru může být přehlédnuto při kolonoskopickém vyšetření, zejména v případě neadekvátní střevní přípravy<sup>12</sup>. Dalším rizikovým faktorem intervalových karcinomů jsou ploché pilovité léze v pravém tračníku, které jsou obtížně viditelné v bílém světle.

Výskyt intervalových karcinomů je jedním z důvodů důsledné kontroly kvality kolonoskopického vyšetření. Bylo prokázáno, že riziko KRK po preventivní kolonoskopii je nepřímo úměrné tzv. adenoma detection rate (míře detekovaných adenomů, ADR)<sup>13</sup>, která závisí na zkušenostech endoskopisty a kvalitě střevní přípravy. Toto zjištění vedlo ke stanovení indikátorů kvality kolonoskopie (a zároveň časných indikátorů kvality programu), které jsou definovány dle Evropských doporučení<sup>14</sup>: stupeň střevní přípravy; počet detekovaných adenomů (adenoma detection rate, ADR); počet detekovaných pokročilých adenomů (advanced adenoma detection rate, aADR); počet detekovaných polypů (polyp detection rate, PDR); počet pilovitých polypů (serrated polyp detection rate, SDR), intubace céka (caecal intubation rate, CIR) a komplikace kolonoskopie (perforace, závažné krvácení).

## **2.2. Časné indikátory kvality**

Časné indikátory kvality zmíněné v publikaci 1, jsou v publikaci 2 analyzovány ještě podrobněji. Jde zejména o záchyt kolorektálních neoplázií a jejich detailní charakteristika. Publikace mapuje časné období programu od roku 2000 do roku 2010. Nicméně v následujícím textu budou použita recentní data ze celé období mezi roky 2006-2016 (všechny dostupné údaje z Registru screeningových kolonoskopií; v případě roku 2016 jde o dosud neuzavřená data). V těchto letech bylo provedeno téměř 247 tisíc preventivních kolonoskopií (TOKS-pozitivní a screeningové), odstraněno přes 87 tisíc adenomových polypů (prekurzorové léze KRK) a diagnostikováno přes 8 tisíc karcinomů, viz tabulka č. 3.

**Tabulka č. 3 Přehled preventivních kolonoskopií v České republice v letech 2006–2016**

<b>Kolonoskopie</b>	<b>Počet</b>	<b>Adenomy</b>	<b>Podíl</b>	<b>Karcinomy</b>	<b>Podíl</b>
<b>TOKS-pozitivní</b>	194 184	72 674	37,4 %	7 549	3,9 %
<b>Screeningová</b>	53 320	14 745	27,7 %	473	0,9 %
<b>Preventivní</b>	247 504	87 419	35,3 %	8 022	3,2 %

TOKS-pozitivní kolonoskopie jsou analyzovány od roku 2006 a představují 79 % ze všech preventivních kolonoskopií. Screeningové kolonoskopie se provádějí od roku 2009 a jejich podíl tvoří 21 %. Vyšší záchyt adenomů i karcinomů při TOKS-pozitivní kolonoskopii je dán dvoustupňovým procesem, kdy jsou vstupní metodou TOKS eliminovány jedinci bez kolorektální neoplázie. Efektivita tohoto typu screeningu je v odstranění pokročilých adenomových polypů (42,4 % ze všech adenomů), zejména metodou endoskopické polypektomie. Rozložení adenomů je následující: rektum 15,2 %, levý tračník (sigmoideum a descendens) 48,3 % a pravý tračník (transverzum, ascendens a cékum) 36,4 %. Pokročilost adenomů je dána jejich velikostí  $\geq 10$  mm (77,7 %; 22,3 %  $< 10$  mm), vilózním nebo tubulovilózním charakterem (16,4 %; 81,4 % tubulární; 1,5 % pilovitý; 0,7 % neurčeno) a přítomností dysplázie vysokého stupně (10,3 %; 76,3 % nízkého stupně; 11,9 % středního stupně). Pozitivním jevem je i záchyt karcinomu v časném klinickém stadiu I a II (82,0 % ze všech stádií), což je výrazně více než v celkové populaci (47,0 %). Většina karcinomů je diagnostikována v rektu (28,8 %) a sigmatu (38,9%), rozložení v ostatních částech kolon je následující: descendens 6,4 %; transverzum 6,4 %; ascendens 8,8 %, cékum 5,9 %, v 4,0 % lokalizace neuvedena.

Kvalita metod je sledována i v dalších parametrech. V případě TOKS jde o pozitivitu testu, která byla v roce 2015 průměrně 7,3 % s regionálními rozdíly 6,2 - 8,7 %. U kolonoskopií je hodnocena čekací doba, která byla v roce 2016 1,7 měsíce. Obdobné výsledky vyplynuly i z telefonického průzkumu v roce 2015, kam bylo zařazeno 166 Center pro screeningovou kolonoskopii. Průměrná čekací doba byla 64 dnů, delší v Čechách (70,8 dne) než na Moravě (53 dní)<sup>15</sup>.

Dalším sledovaným parametrem je míra komplikací u všech preventivních kolonoskopií (182 perforací, 0,07 % ze všech vyšetření) a u podskupiny výkonů, kdy byla provedena endoskopická polypektomie (EPE): 129 perforací (0,11 % ze všech EPE) a 937 krvácení (0,79 % ze všech EPE).

### 3. SCREENINGOVÉ METODY

V současné době jsou v rámci organizovaných programů využívány zejména dvě skupiny screeningových metod: testy na okultní krvácení do stolice, buď guajakové (gTOKS) nebo imunochemické (iTOKS; fecal immunochemical tests, FIT) a endoskopická vyšetření reprezentovaná flexibilní sigmoideoskopií (FS) a kolonoskopií (KS). Mezi nové screeningové metody lze počítat testy na detekci porušené nebo metylenované DNA a kapslovou kolonoskopií.

#### 3.1. Testy na okultní krvácení do stolice

Guajakové TOKS byly po mnoho let nejčastěji používaným testem ve screeningových programech, nicméně v posledních letech jsou nahrazovány FIT. Principem gTOKS je detekce peroxidázové reakci hemoglobinu, která způsobuje modré zbarvení detekčního papírku impregnovaného guajakovou pryskyřicí. Vyžaduje dietní opatření k vyloučení falešně pozitivních výsledků. Efektivita této metody byla podpořena silnými důkazy z prospektivní randomizované kontrolované studie (Minnesota Colon Cancer Control Study), kdy při jednoletém intervalu používání gTOKS došlo k snížení mortality na KRK o 33 % a při dvouletém intervalu o 15-21 %<sup>16</sup>. Meta-analýza 3 randomizovaných studií prokázala snížení mortality při opakovaném použití gTOKS o 16 %<sup>17</sup>. Snížení úmrtnosti při screeningu pomocí gTOKS je výraznější u mužů než u žen<sup>18</sup>. Mezi hlavní výhody testu patří nízká cena, jednoduchá distribuce, snadné použití a stabilita v suchém stavu. Mezi hlavní nevýhody gTOKS patří nízká senzitivita (28-30%) a nutnost odebrání aspoň 3 různých vzorků stolice<sup>17</sup>.

Imunochemické testy na okultní krvácení jsou založeny na bázi protilátek, které se cíleně vážou na globinovou složku hemoglobinu. K dispozici jsou dva typy testů. Kvalitativní testy poskytují pozitivní nebo negativní výsledek testu, zatímco u kvantitativních testů je výsledkem aktuální koncentraci hemoglobinu ve vzorku stolice, což umožňuje stanovení hodnoty pozitivivity (cut-off), která určuje indikaci ke kolonoskopii. To je vhodné pro organizaci populačního screeningu, a proto je tato metoda v evropských doporučených postupech preferovaná. Mezi výhody FIT proti gTOKS patří zejména vyšší senzitivita při dostatečné specificitě. V americké meta-analýze zahrnující 19 randomizovaných prospektivních studií s FIT byla prokázána senzitivita 79 % a specificita 94 %<sup>19</sup>. Vzhledem k tomu, že globin je specifická bílkovina pro lidský hemoglobin, odpadá riziko falešné pozitivivity při reakci s krví

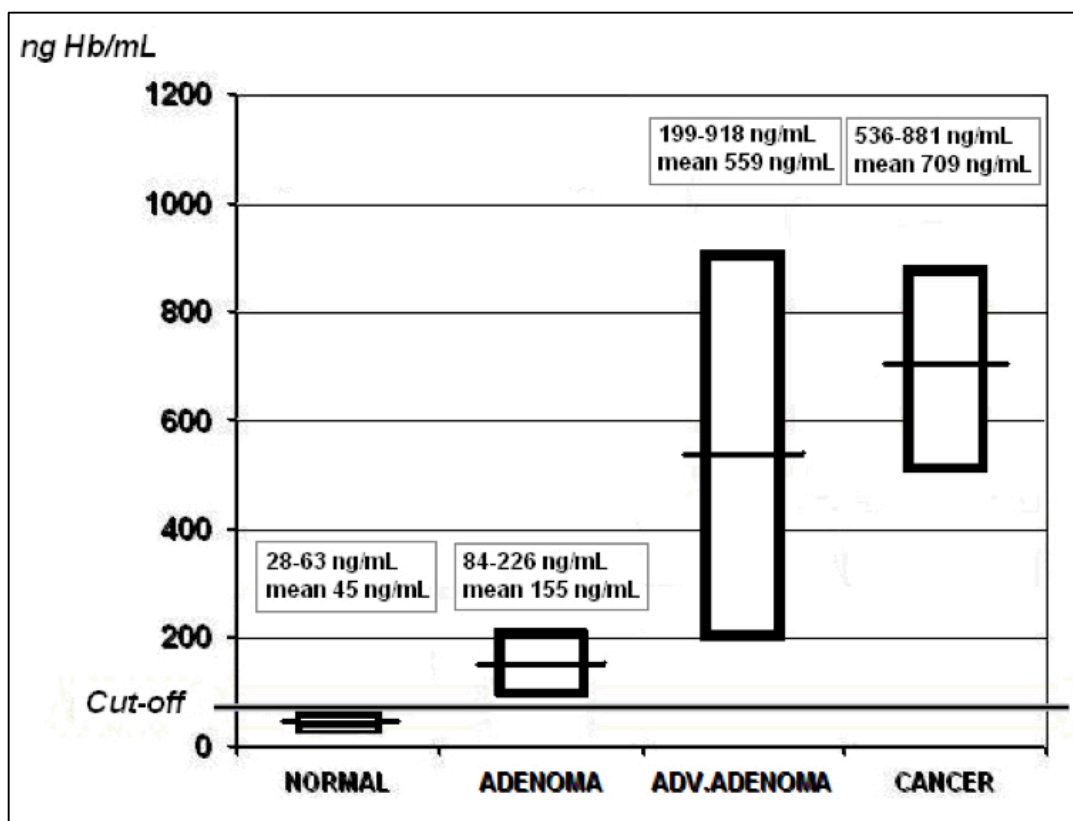
zvířecího původu z potravy. Globin pocházející z horní části trávicího traktu je také rychle degradován pasáží gastrointestinálním traktem, a proto je jeho přítomnost ve stolici specifická pro krvácení z tlustého střeva. Mezi další výhody FIT patří jednoduchost testu a vyšší compliance cílové populace. Ve dvou randomizovaných studiích z Holandska byla prokázána vyšší účast screeningové populace u jedinců s FIT o 13–15 % oproti jedincům s gTOKS<sup>20, 21</sup>.

Mezi nevýhody FIT patří vyšší cena oproti gTOKS, závislost na teplotě okolního prostředí a době přesunu do laboratoře (může dojít ke ztrátám až 70 % hemoglobinu během 24 hodin při teplotě 30°C<sup>22</sup>) a nižší senzitivita pro léze v proximální části tlustého střeva (vzhledem k postupné degradaci globinu z orální části trávicího traktu). To potvrdila německá prospektivní studie, kde byla prokázána vyšší senzitivita pro léze v levém kolon oproti pravostranným (33 % vs. 20 %,  $p=0,04$ )<sup>23</sup>.

Hlavní nevýhodou je však výrazná heterogenita testů (kvalitativní, semi-quantitativní, kvantitativní) s různým firemním nastavením cut-off limitu, což vede ke značným rozdílům v senzitivitě a specificitě v neprospěch kvalitativních testů oproti kvantitativním. Nastavení výše hodnoty cut-off vede k ovlivnění parametrů testu: čím je cut-off vyšší, tím je senzitivita nižší, ale specificita vyšší. Většina studií preferuje cut-off hodnotu v rozmezí od 75 do 100 ng/ml<sup>24</sup>.

Přesným nastavením této hodnoty v České republice se zabývala studie, která je obsahem publikace 3. V letech 2008–2009 byla provedena u 815 osob (410 mužů; 50,3 % a 405 žen; 48,7 %). Ti byli indikováni ke kolonoskopickému vyšetření z důvodu dispenzarizace (36 %), TOKS positivity (15%), pozitivní rodinné anamnézy KRK (8%), symptomů (39 %) či jiného (2%). U všech vyšetřovaných byl nejprve proveden kvantitativní FIT (OC Sensor; Eiken Chemical Co., Tokio, Japonsko) na dvou vzorcích stolice a poté kolonoskopie. Pacienti byli rozděleni do tří skupin dle kolonoskopického nálezu (normální x nepokročilé polypy x kolorektální neoplázie). Byla hodnocena senzitivita, specificita a přesnost testu v detekci kolorektální neoplázie u jednoho odběru při použití rozdílné hodnoty cut-off (50, 75, 100, 125 a 150 ng/ml).

Optimální hodnota byla stanovena na 75 ng/ml, při té bylo dosaženo ideální kombinace senzitivity (73 %;  $\pm 95$  % CI 60.3 % – 83.4 %) a specificity (90 % specificity ( $\pm 95$  % CI 86.8 % – 92.8 %) s pozitivní prediktivní hodnotou (PPV) 54.76 % a negativní prediktivní hodnotou (NPV) 95.43 %, viz obrázek č. 4.



**Obrázek č. 4** Hodnoty cut-off FIT u pacientů s rozdílnými nálezy při kolonoskopii; NORMAL = normální nález, ADENOMA = adenom, ADV. ADENOMA = pokročilý adenom, CANCER = karcinom

Tato studie určila ideální cut-off kvantitativního FIT v české populaci a její výsledky se staly podkladem k Vyhlášce Ministerstva zdravotnictví, která od 1.1.2016 stanovila hodnotu cut-off na 75-100 ng/ml. Rozpětí v hodnotách bylo dáno heterogenitou testů používaných v klinické praxi. To prokázal také telefonický průzkum provedený u 778 praktických lékařů: převládaly testy kvalitativní (66,0 %), následované semikvantitativními (20,0 %), kvantitativními (9,0 %) a guajakovými (5,0 %)<sup>25</sup>. Rozdílná kvalita dostupných FIT sice přetrvává, ale díky Vyhlášce došlo k jejich standardizaci a zejména k eliminaci testů s nejasným nebo nízkým cut-off, které do té doby dominovaly.

FIT jsou také součástí kombinovaných („multitarget“) testů stolice, které zahrnují i DNA testování s vyšší senzitivitou pro detekci kolorektální neoplázie. Nevýhodou je nižší specifita u starších pacientů (83,7 % >65 let a 91,5 % 50-64 let)<sup>26</sup>, vyšší cena a složitější transport do laboratoře.

### 3.2. Endoskopické metody

Flexibilní sigmoideoskopie (FS) představuje vyšetření rekta a sigmatu, kde se vyskytuje přibližně 60 % všech KRK. V porovnání s totální kolonoskopií je FS rychlejší, s menším rizikem komplikací a je lépe tolerovaná pacientem. Analgosedace není obvykle nutná a příprava spočívá v lokální aplikaci klysmat. V případě nálezu adenomu velikosti  $\geq 10$  mm, při přítomnosti vilózní složky nebo při výskytu více než 3 adenomů je indikována totální kolonoskopie<sup>27</sup>.

Většina guidelines akceptuje používání FS jako alternativní screeningové metody s intervalem kontrol každých 5 let v případě negativního nálezu<sup>28</sup>. Rozsáhlé randomizované prospektivní studie zahrnující screeningovou populaci ve věku mezi 55 a 64 let s průměrným sledováním kolem 11 let prokázaly po jednorázové screeningové FS pokles incidence o 31-33 % a mortality o 38-43 % v porovnání s jedinci, kteří nepodstoupili žádný screening<sup>29,30</sup>.

Kolonoskopie je vyšetřovací metoda, které je považována za zlatý standard v diagnostice kolorektální neoplázie. Její hlavní výhodou je schopnost vizualizace sliznice tlustého střeva v reálním čase a možnost přímého odstranění polypů. Je používána jako primární screeningová metoda například v USA, Kanadě, Německu nebo Polsku<sup>31</sup>.

Ve většině zemí je využíván dvoustupňový screening, kdy je kolonoskopie provedena po pozitivním TOKS, což je z kapacitních a ekonomických důvodů méně náročné. Nejsilnější důkazy o účinnosti kolonoskopie ve screeningu pochází z velké americké studie (National Polyp Study), která prokázala snížení incidence KRK o 76–90 % po odstranění adenomu při kolonoskopii<sup>32</sup>.

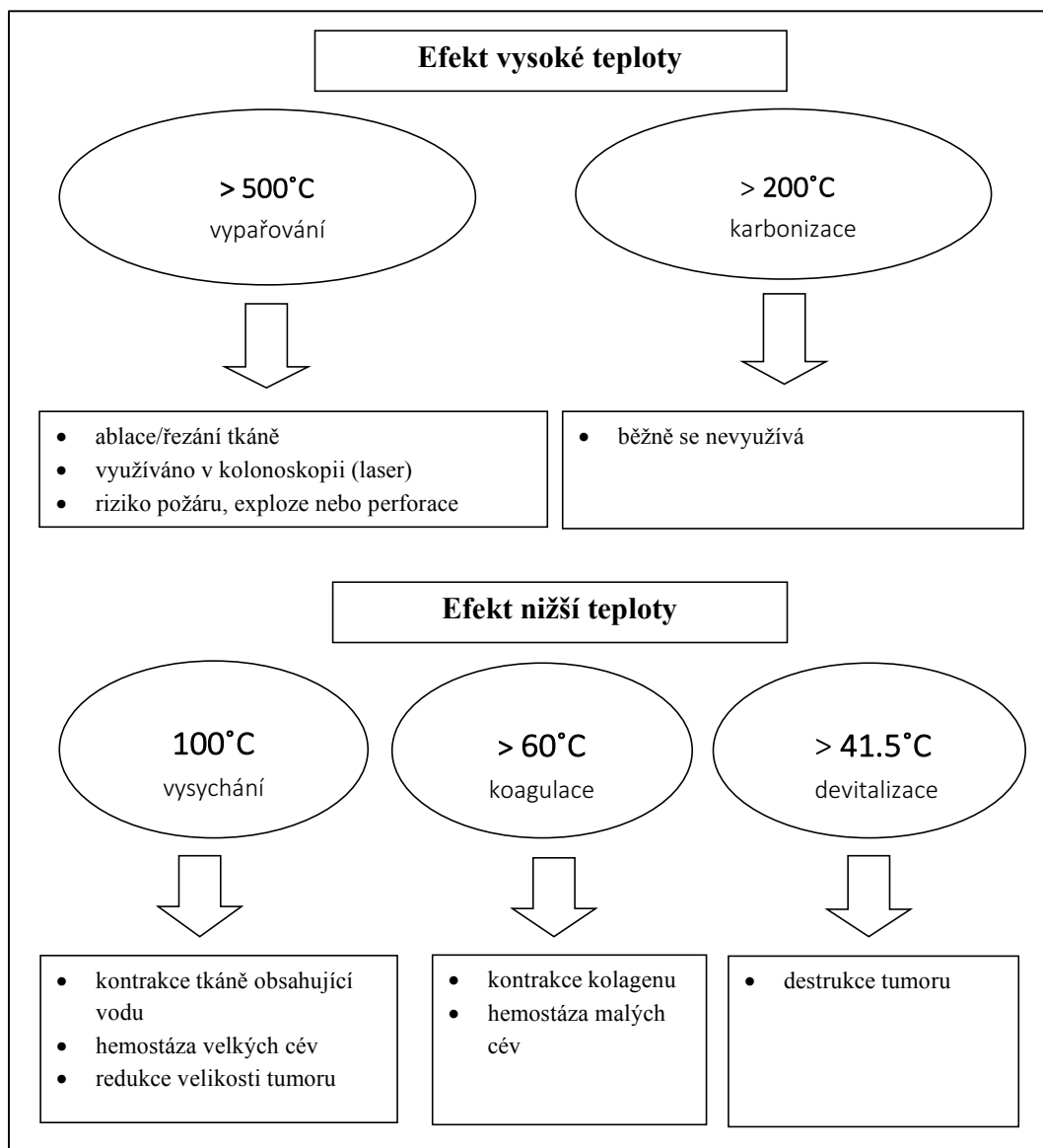
Hlavní nevýhodou je invazivita vyšetření, která vede k vyššímu riziku komplikací, které mohou být způsobeny jak kolonoskopem, tak i okolními přístroji.

Souhrnné sdělení shrnující současné znalosti o roli endoskopických zařízení u kolonoskopických komplikací je obsahem publikace 4. Tyto komplikace sice nejsou tak časté, nicméně stále představují nebezpečí pro pacienta. Z toho důvodu je nutné, aby endoskopisté byli dostatečně seznámeni se základními principy, výhodami a nevýhodami všech přístrojů používaných k vyšetření. Jde zejména o elektrokoagulační jednotku (electrosurgical unit; ESU).

Elektrokoagulační jednotka je zařízení běžně používané při terapeutických výkonech v kolorektu, zejména při endoskopické polypektomii, mukózní resekci nebo submukozální disekci. ESU vytváří energii, která je konvertována na

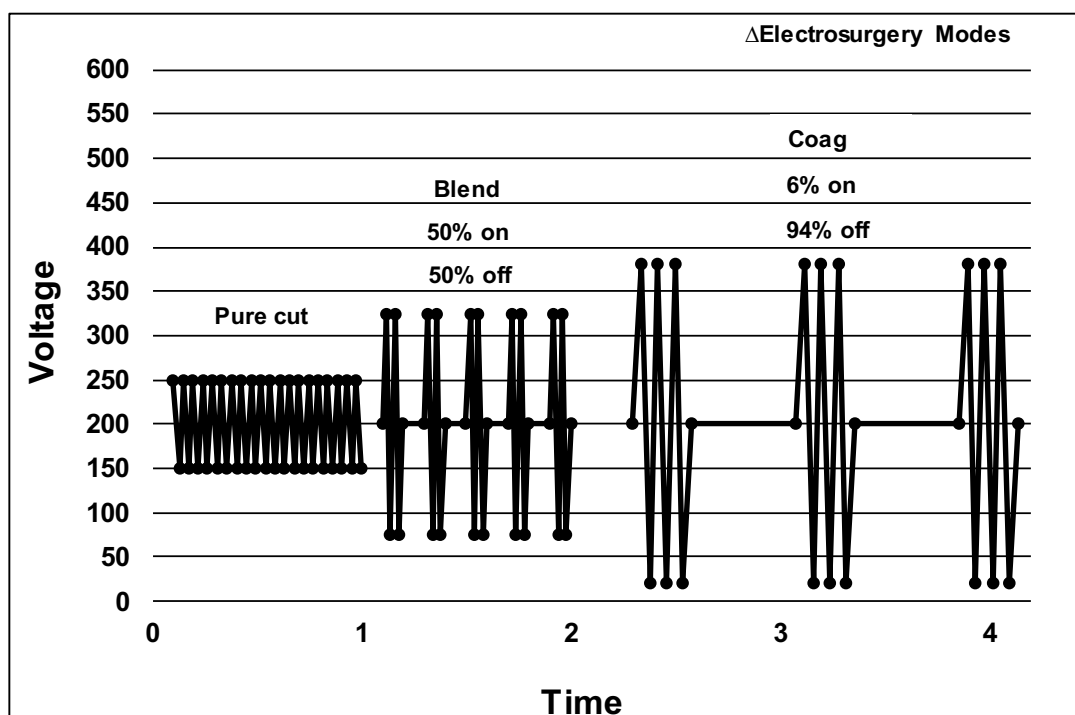


vysokofrekvenční elektrický proud (> 200 kHz), který je následně transformován do požadovaného napětí (200–4000 V)<sup>33</sup>. Aplikací proudu dojde ke srážce elektronů s jednotlivými částmi biologické tkáně a tím k uvolnění energie a následně k tepelné reakci; výše její intenzity má rozdílný vliv na biologickou tkáň, viz obrázek 4. Cílovým efektem je řez a/nebo koagulace tkáně.



**Obrázek č. 5** Tepelný efekt na biologickou tkáň v závislosti na intenzitě vysokofrekvenčního proudu. Adaptováno z Colonoscopy: principles and practice<sup>34</sup>

Doba aplikace proudu na tkáň (procento času) definuje jednotlivé typy používaných proudů, které mají rozdílný efekt. V případě kontinuální, nepřerušované aplikace (100 % času) proudu s nízkým napětím jde o tzv. čistý řezací proud. Opačnou variantou je tzv. koagulační proud, který má vysoké napětí a je použit pouze v 6 % času. Kombinací těchto dvou variant vzniká tzv. smíšený proud (12-80 % času) se středním napětím<sup>35</sup>, viz obrázek č. 6. Nastavení (módy) elektrokoagulačních jednotek pak závisí na použití těchto tří typů proudů. Každý výrobce pak tyto módy nazývá odlišnými firemními názvy.



**Obrázek č. 6** Jednotlivé typy proudu dle doby aplikace na biologickou tkáň. Adaptováno z ASGE Technology Committee guidelines<sup>36</sup>

V klinické praxi se používají ještě další dva módy, odlišující se vstupem a výstupem proudu ve vztahu k pacientovi. V případě monopolárního módu je aktivní elektroda umístěna na endoskopickém akcesoriu a proud prochází pacientem do neutrální elektrody, která je většinou umístěna na dolní končetině ve formě destičky. U bipolárního módu obsahuje akcesorium jak aktivní, tak i neutrální elektrodu a proud tak prochází jen do požadované tkáně, a ne celým pacientem<sup>37</sup>. Tento mód je teoreticky výhodnější, ale běžně se nepoužívá pro složitost a finanční náročnost takových akcesorií.

Klinické využití těchto znalostí spočívá ve správném nastavení proudů při specifických terapeutických situacích. Například řezacího proud je preferován v části

tlustého střeva s tenkou stěnou (cékum), aby nedošlo k jejímu tepelnému poranění. Opačně, koagulační proud je efektivní v zástavě krvácení.

Specifickou situací je endoskopická terapie při kolonoskopii pacienta s pacemakerem nebo implantabilním kardioverter-defibrilátorem (implantable cardioverter-defibrillator; ICD), kde hrozí nebezpečí elektrické interference a následná srdeční zástava. Z toho důvodu jsou nutná preprocedurální (přeprogramování ICD do ventrikulárního módu) a periprocedurální (kontinuální monitorace vitálních funkcí pomocí EKG a pulzního oxymetru) opatření.

Mezi další limitace kolonoskopie patří nutnost střevní přípravy. Adekvátní střevní očista je zásadní zejména při první (indexové) kolonoskopie, od které se odvíjejí další dispenzární kontroly. Až 25 % pacientů, kteří podstoupí kolonoskopii, má neadekvátně připravené tlusté střevo<sup>38</sup>. Tím se výrazně zvyšuje riziko přehlédnutí kolorektální neoplázie, nutnosti opakování výkonu či časnější kolonoskopické kontroly, které přinášejí větší dyskomfort vyšetřovanému a vyšší finanční zátěž pro zdravotní systém.

Ideální střevní příprava by měla v rozumném čase poskytnout bezpečnou adekvátní střevní očistu, bez rizika minerálové dysbalance, dehydratace či renálního selhání a měla by být dobře tolerována. Její cena by měla být přijatelná pro širokou veřejnost<sup>39</sup>. Žádný z komerčně dostupných preparátů však nesplňuje tyto požadavky v plném rozsahu. Prvním krokem adekvátní střevní očisty je dieta spočívající v bezzbytkové stravě a zejména v příjmu čirých tekutin den před výkonem<sup>40</sup>.

V současné době existuje několik preparátů, které mají specifické způsoby podávání. Dle Evropské gastroenterologické společnosti (European Society of Gastrointestinal Endoscopy; ESGE) je doporučovaná dělená střevní příprava pro dosažení nejlepšího efektu a zmírnění nežádoucích účinků<sup>41</sup>.

Nejčastěji užívaným preparátem je polyethylenglykol (PEG), vysokomolekulární, ve vodě rozpustný makrogol, který je považován za zlatý standard střevní přípravy. Po perorálním podání se nevstřebává a osmoticky váže ve střevě vodu a tím zvyšuje objem stolice. Protože nedochází k významnému přesunu vody ani elektrolytů přes střevní sliznici tak příprava vyžaduje větší množství roztoku (4 litry). Je bezpečnější než osmotická laxativa či natrium fosfát. U nemocných s minerálovou dysbalancí, renální a hepatální insuficiencí a městnavým srdečním selháním by měl být upřednostněn. Z dostupných laxativ nejméně poškozuje střevní sliznici, proto jej lze podat i nemocným s podezřením na

idiopatické střevní záněty<sup>42</sup>. Rozdělená dávka (2-3 litry večer před výkonem a 1-2 litry v den výkonu ráno) je vhodnou modifikací zvyšující spolupráci nemocných a tím kvalitu střevní přípravy<sup>43</sup>. Při nedokonalé očistě je zbytková stolice tekutá a snáze odstranitelná oplachem. Používá se i v kombinaci s kyselinou askorbovou (2,4 g), která působí jako osmotické projímadlo a zvyšuje chuť přípravku<sup>44</sup>.

Roztoky fosfátových solí jsou osmoticky aktivní a jejich projímavý účinek spočívá v přestupu vody do střevního lumen. Ke střevní očistě stačí menší množství tekutin. Dle některých studií je účinnější alternativou oproti 4 litrům PEG<sup>45,46</sup>. Vzhledem k mechanismu účinku je příprava spojena s rizikem minerálového rozvratu (zejména hyperfosfatémií, hypokalcémií, hypokalémií a hyponatrémií), dehydratací či hyperhydratací a možnou nefrokalcinózou s akutním renálním selháním (zvláště u nemocných užívajících sartany či ACE inhibitory)<sup>47</sup>. Častěji způsobuje mikroskopické i makroskopické změny střevní sliznice (afity), které mohou imitovat IBD<sup>48</sup>.

Relativně novým přípravkem je osmotické laxativum složené ze sulfátových solí ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{MgSO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{SO}_4$ ). V letech 2009–2014 byly v zahraničí provedeny studie, které potvrdily, že tento způsob přípravy je efektivní, s výbornou střevní očistou, zejména v pravém tračníku. Výhodou roztoku je také jeho bezpečnost, snadné použití, dobrá tolerance a v neposlední řadě i menší objem roztoku než u ostatních přípravků<sup>49,50,51</sup>.

V publikaci 5 je popsána česká unicentrická studie, jejímž hlavním cílem bylo porovnat efektivitu dvou přípravků na střevní očistu (polyethylenglykol versus roztok sulfátových solí) danou stupněm střevní očisty (adekvátní x neadekvátní) a záchytem patologických nálezů (adenom; pokročilý adenom; karcinom). Dalším cílem bylo zjistit bezpečnost (změny ve vnitřním prostředí organismu před a po přípravě) a subjektivní vnímání přípravy z hlediska pacientů.

V období 06/2014–05/2015 bylo do studie konsekutivně zařazeno 300 osob indikovaných k preventivní kolonoskopii. Šlo o bezpříznakové jedince ve věku 50–75 let, s negativní osobní a rodinnou anamnézou kolorektální neoplázie. Výběr preparátu nebyl nijak omezen a byl dán pouze preferencí vyšetřovaného nebo odesílajícího lékaře dle běžných zvyklostí. Všichni pacienti byli podrobně instruováni o způsobu přípravy a použití přípravku s důrazem na rozdělení dávek. Dávkování preparátů proběhlo ve standardních režimech.

U všech jedinců bylo provedeno základní laboratorní vyšetření: koagulace, krevní obraz, základní biochemické vyšetření včetně iontogramu.

Subjektivní pocity spojené s přípravou byly hodnoceny na základě jednoduchého dotazníku: nežádoucí symptomy (nauzea/dehydratace, bolesti/křeče břicha), jednoduchost aplikace přípravy a chuť přípravku. Střevní očista střeva byla hodnocena pomocí čtyřstupňové klasifikace (A-D). Pro praktické účely byla rozlišena střevní přípravu na adekvátní (stupně A-B) a neadekvátní (C-D), viz tabulka č. 4.

**Tabulka č. 4** Stupnice hodnocení střevní očisty při kolonoskopii

<b>Příprava</b>	<b>Stupeň</b>	<b>Popis</b>
<b>Adekvátní</b>	<b>A</b>	zcela čistý tračník či příměs čiré tekutiny v tračníku
	<b>B</b>	přítomnost zkalené tekutiny či malých zbytků tekuté stolice v tračníku, které lze opláchnout a odsát
<b>Neadekvátní</b>	<b>C</b>	velké množství tekuté či polotekuté stolice, které lze odstranit nebo odsát jen částečně
	<b>D</b>	tuhá stolice, nebo velké množství polotekuté stolice, kterou nelze odstranit, odsát či opláchnout

Přípravu polyethylenglykolem (preparát Fortrans, skupina 1) absolvovalo 138 osob (46 % ze všech zařazených; průměrný věk 60 let; 65 % mužů), 102 z nich (74%) dodrželo instrukce ohledně dělené přípravy. Přípravu roztokem sulfátových solí (preparát Eziclen, skupina 2) postoupilo 162 jedinců (průměrný věk 61 let; 54 % mužů), 137 z nich (85 %) dodrželo výše zmíněná doporučení. V obou skupinách mírně převažovaly screeningové kolonoskopie (62 % ve skupině 1, 55 % ve skupině 2) proti TOKS-pozitivní kolonoskopii.

Přestože byla u obou přípravků doporučena dělená příprava, tak se v obou skupinách vyskytli jedinci, kteří toto doporučení nerespektovali (26 % ve skupině 1 a 15 % ve skupině 2). Menší procento u skupiny 2 není zcela jasné, ale mohlo být dáno formou balení, neboť tento přípravek je dodáván ve dvou lahvičkách, a tedy více vybízí k rozdělení do dvou dávek.

Porovnání obou přípravků ukázalo lepší očistu v případě skupiny 1 a naopak lepší záchyt kolorektální neoplázie při použití roztoku sulfátových solí, viz tabulka č. 5.

**Tabulka č. 5 Stupeň střevní očisty před kolonoskopií po přípravě polyethylenglykolem a roztokem sulfátových solí**

	POLYETHYLENGLYKOL			SULFÁTOVÉ SOLI		
	dělená	nedělená	celkem	dělená	nedělená	celkem
<b>Počet pacientů</b>	N=102	N=36	N=138	N=137	N=25	N=162
<b>Stupeň A (%)</b>	82 (80 %)	15 (42 %)	97 (70 %)	88 (64 %)	6 (24 %)	94 (58 %)
p-hodnota	> 0,001			> 0,001		
p-hodnota celkem	0,031					
<b>Stupeň A nebo B (%)</b>	100 (98 %)	28 (78 %)	128 (93 %)	131 (96 %)	15 (60 %)	146 (90 %)
p-hodnota	> 0,001			> 0,001		
p-hodnota celkem	0,538					

Excelentní příprava (stupeň A) byla dosažena u 70 % vyšetřovaných ve skupině 1, oproti tomu u 58 % jedinců ve skupině 2. Nicméně dle Evropských doporučení je za směrodatný parametr považována příprava adekvátní (stupeň A+B), kde byly výsledky podobné v obou skupinách (93 %, respektive 90 %, statisticky nevýznamný rozdíl). U obou přípravků byl výrazný rozdíl ve prospěch dělené oproti nedělené přípravě, a to zejména u stupně A (skupina 1: 80 % versus 42 %; skupina 2: 64 % versus 24%), Tyto výsledky jednoznačně podporují doporučení publikovaná ESGE preferující dělenou přípravu.

Patologické nálezy byly častěji diagnostikovány ve skupině 1 oproti skupině 2 a to jak v případě adenomů (57 % vs. 41%), tak i pokročilých adenomů (17 % vs. 11%) a karcinomů (2 % vs. 0 %). Ani u jednoho přípravku nebyl u těchto parametrů pozorován signifikantní rozdíl mezi dělenou a nedělenou přípravou, viz tabulka č. 6.

Efektivitu obou přípravků v případě diagnostiky adenomů potvrzuje srovnání s výsledky celonárodního programu screeningu KRK, kde byl ve stejném období dosažen záchyt adenomů 41 % u TOKS-pozitivní kolonoskopie a 28 % u screeningové kolonoskopie.

Dle výsledků lze oba přípravky považovat za bezpečné, neboť hodnoty hlavních sledovaných laboratorních parametrů (natrium, kalium, magnesium) před a po střevní přípravě nebyly klinicky významné.

Také v případě subjektivních pocitů vyšetřovaných nebyl prokázán rozdíl mezi preparáty. U roztoku sulfátových solí byla dokumentována častěji nauzea a dehydratace, na druhou stranu větší části vyšetřovaných udávala snadnější aplikaci přípravku.

**Tabulka č. 6 Základní patologické nálezy při kolonoskopii po přípravě polyethylenglykolem a roztokem sulfátových solí**

	POLYETHYLENGLYKOL			SULFÁTOVÉ SOLI		
	nedělená	celkem	nedělená	celkem	nedělená	CELKEM
<b>Počet pacientů</b>	N=102	N=36	N=138	N=137	N=25	N=162
<b>Adenomy počet (%)</b>	42 (41 %)	15 (42 %)	57 (41 %)	80 (58 %)	13 (52 %)	93 (57 %)
p-hodnota	1			0,661		
p-hodnota celkem	0,008					
<b>Pokročilé adenomy počet (%)</b>	10 (10 %)	5 (14 %)	15 (11 %)	21 (15 %)	7 (28 %)	28 (17 %)
p-hodnota	0,538			0,15		
p-hodnota celkem	0,137					
<b>Karcinomy počet (%)</b>	-	-	-	3 (2 %)	-	3 (2 %)

### 3.3. Kolonická kapsle

Kapslová kolonoskopie nepatří mezi screeningová vyšetření užívaná v národních programech, nicméně je moderní metodou, která by mohla zvýšit zájem cílové populace o screening KRK. Zatím je předmětem studií, které se zaměřují na testování vlastností kapsle a detekci kolorektální neoplázie, zejména v porovnání s kolonoskopií. V současnosti je využívána technologicky vylepšená druhá generaci kapsle, nejrozšířenější je izraelská PillCam COLON 2.

Kapsle je opatřena dvěma kamerami na obou koncích, které obsáhnou téměř 360° zorného pole. Mezi její výhody patří schopnost automaticky měnit počet fotek za minutu (adaptive frame rate), kdy se v případě zastavení kapsle sníží počet pořizovaných obrázků z 35/minutu na 4/min. Tím dochází k šetření baterie kapsle a tím se zvyšuje pravděpodobnost, že kapsle vyšetří celé kolorektum.

Pozitivní efekt kapslové kolonoskopie v screeningové populaci byl prokázán v Irské prospektivní studii, kdy senzitivita a specificita v detekci kolorektální neoplázie dosahovala 89 %, resp. 96 % a použití kapslové kolonoskopie snížila nutnost optických kolonoskopií až o 71 %<sup>52</sup>.

Recentně publikovaná americká prospektivní studie zahrnující 884 asymptomatických jedinců prokázala 88 % senzitivitu a 82 % specificitu v detekci adenomů  $\geq 6$  mm ve screeningové populaci<sup>53</sup>. Určitou limitací kapslové kolonoskopie je absence randomizovaných studií zaměřených na detekci pilovitých lézí. Indikace k provedení kapslové kolonoskopie nejsou v současnosti standardizované. K širšímu rozšíření této metody v rámci screeningových programů brání zejména vyšší cena kapsle (přibližně 15 000 Kč). V USA se kapslová kolonoskopie doporučuje v případech nekompletní kolonoskopie nebo při neochotě pacienta podstoupit optickou kolonoskopii<sup>53</sup>.

České zkušenosti s kapslovou kolonoskopií jsou obsahem publikace 6. V letech 2011–2014 proběhla prospektivní multicentrická studie, do které byli zařazeni jedinci vyšetření ve čtyřech endoskopických pracovištích v ČR.

Hlavním cílem bylo určit přesnost druhé generace kolonické kapsle (CCE2) při detekci polypů a karcinomů kolorekta v porovnání s optickou kolonoskopií (OC; optical colonoscopy). Mezi další cíle patřilo porovnání úrovně střevní přípravy, počtu komplikací a akceptovatelnosti obou metod u screeningové populace.

Všichni vyšetřovaní absolvovali speciální střevní přípravu, která je obdobná jako před kolonoskopií. Je založená na roztoku polyethylenglykolu, který je užíván



frakcionovaně. Cílem je zajistit očistu, která umožňuje přehledně vyšetřit střevní sliznici. Navíc podporuje propulzní pohyby střeva, a tedy i posun kapsle aborálním směrem. To je umožněno díky tzv. boosterům („posilovače“), což jsou roztoky fosfátu sodného podávané v nízkých dávkách (25-30 ml). Vyšetřovaní absolvovali během jednoho dne vyšetření kapslovou kolonoskopií a následně optickou kolonoskopií, která byla považována za standardní metodu.

Pacienti zařazení do studie splňovali podmínku screeningové populace: asymptomatictí, starší 50 let, bez rodinné či osobní anamnézy kolorektální neoplázie. Primárními sledovanými parametry byla detekce polypů velikosti  $\geq 6$  mm,  $\geq 10$  mm, adenomů  $\geq 10$  mm a karcinomů. Úroveň střevní přípravy byla hodnocena jako adekvátní a neadekvátní. Komplikace byly hodnoceny jako závažné (krvácení, perforace) a nezávažné. Akceptovatelnost metod byla posuzována na základě dotazníku, který pacienti vyplnili po obou vyšetřeních.

Celkem bylo vyšetřeno 203 jedinců (109 mužů, 54 %; 94 žen, 46 %; průměrný věk 59 let), z toho 175 (86%) mělo kompletní vyšetření a jejich data byla dále analyzována. Polypy byly diagnostikovány během OC celkem u 83 jedinců (47 %), polypy  $\geq 6$  mm a  $\geq 10$  mm u 25 (14 %), respektive u 11 (6 %) osob. U 40 (23 %) vyšetřovaných byl nalezen adenom, u 7 (4 %) byla velikost  $\geq 10$  mm. Senzitivita pro polypy  $\geq 6$  mm a  $\geq 10$  mm a adenomů  $\geq 10$  mm činila 76 %, 91 %, respektive 100 %. Specificita pro polypy  $\geq 6$  mm a  $\geq 10$  mm dosáhla 97 % a 98 %. Byl diagnostikován jeden karcinom, který byl zachycen jak na CCE2, tak i OC. Podrobné výsledky viz tabulka č. 7.

Nebyly prokázány žádné závažné komplikace. Adekvátní příprava byla dosažena u 87 % (CCE2) a 91 % (OC) jedinců. Kapslovou kolonoskopií jako primární screeningový test preferovalo 46 % vyšetřených.

**Tabulka č. 7 Porovnání přesnosti kolonické kapsle a optické kolonoskopie v detekci kolorektální neoplázie (per patient analýza, N = 175)**

	Kolonoskopie		Kolonická kapsle			
	prevalence		senzitivita		specifická	
	počet pacientů; podíl		počet pacientů; podíl z pozitivních kolonoskopií		počet pacientů; podíl z negativních kolonoskopií	
<b>Polyp</b>	83	<b>47 %</b>	70	<b>84 %</b>	80	<b>87 %</b>
≥ 6 mm	25	<b>14 %</b>	19	<b>76 %</b>	146	<b>97 %</b>
≥ 10 mm	11	<b>6 %</b>	10	<b>91 %</b>	161	<b>98 %</b>
<b>Adenom</b>	40	<b>23 %</b>	34	<b>85 %</b>	-	-
≥ 10 mm	7	<b>4 %</b>	7	<b>100 %</b>	-	-
<b>Karcinom</b>	1	<b>1 %</b>	1	<b>100 %</b>	174	<b>100 %</b>

V rámci této studie bylo poprvé na světě provedeno vyšetření kapslovou kolonoskopií pouze u screeningové populace. Prevalence adenomových polypů ve studii (23 %) byla nižší než v běžné screeningové populaci v ČR, kde v době studie dosahovala 27 %. To mohlo být způsobeno nižším průměrným věkem vyšetřovaných ve studii (59 let) v porovnání s Registrem screeningových kolonoskopií (63 let).

Byla potvrzena vyšší efektivita CCE2 oproti první generaci kapsle (CCE1) v detekci kolorektální neoplázie. Senzitivita i specifická pro polypy všech velikostí i pro adenomy ≥ 10 mm byly vyšší než v multicentrické Evropské studii s CCE1<sup>54</sup>. Při porovnání s CCE2 studiemi byly výsledky v ČR ohledně senzitivity a specifické polypů ≥ 10 mm velmi podobné<sup>55,56</sup>, viz tabulka č. 8. Naopak významné rozdíly byly pozorovány v senzitivě a zejména specifické polypů velikosti ≥ 6 mm. Nižší specifická v Izraelské a Evropské studii s CCE2 měla zřejmě dva důvody: suboptimální senzitivou kolonoskopie, které je brána jako standardní metoda a dále nedokonalým algoritmem určování shody polypů na CCE2 a OC. Rozdíl ve specifické nebyl objasněn.

Studie potvrdila, že vyšetření druhou generací kolonické kapsle je bezpečné, neinvazivní, s dostatečnou senzitivou pro diagnostiku kolorektální neoplázie a je akceptovatelné pro populaci s běžným rizikem kolorektálního karcinomu.

**Tabulka č. 8 Porovnání vybraných studií srovnávajících efektivitu kolonoskopie a kolonické kapsle detekci kolorektální neoplázie**

	<b>van Gossum CCE1 2009</b>	<b>Eliakim CCE2 2009</b>	<b>Spada CCE2 2011</b>	<b>ČR CCE2 2014</b>
<b>Počet pracovišť (region)</b>	8 (Evropa)	5 (Izrael)	8 (Evropa)	4 (ČR)
<b>Počet vyšetřených</b>	332	98	109	175
<b>Průměrný věk</b>	59	50	60	59
<b>% screeningové populace</b>	≤ 65 %	32 %	21 %	100 %
<b>Polypy ≥ 6 mm</b>				
- senzitivita	64 %	89 %	84 %	76 %
- specificita	84 %	76 %	64 %	97 %
<b>Polypy ≥ 10 mm</b>				
- senzitivita	60 %	88 %	88 %	91 %
- specificita	98 %	89 %	95 %	98 %
<b>Adenomy ≥ 10 mm</b>				
- senzitivita	64 %	-	93 %	100 %
<b>Karcinomy</b>				
- senzitivita	74 %	-	100 %	100 %

CCE1: první generace kolonické kapsle

CCE2: druhá generace kolonické kapsle

ČR: Česká republika

#### 4. STRATIFIKACE INDIVIDUÁLNÍHO RIZIKA

Jak bylo popsáno výše, tak základem efektivního screeningu KRK je dostatečné pokrytí populace a volba vhodné vyšetřovací metody. Vychází se z předpokladu, že screening má být určen pro asymptomatické jedince starší 50 let, kteří mají stejné (nízké) riziko KRK. V poslední době se nicméně objevují epidemiologické důkazy, že některé složky metabolického syndromu, včetně obezity, dyslipidémie a poruchy glukózové tolerance jsou spojené s vyšším rizikem malignit včetně KRK<sup>57,58,59</sup>. Je známo, že tyto rizikové faktory současně zvyšují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Ze současných poznatků a zkušeností lze vyslovit předpoklad, že osoby s vyšším kardiovaskulárním rizikem provází zároveň i vyšší riziko vzniku onkologických onemocnění, zejména nádorů trávicího traktu a nejčastěji KRK<sup>60</sup>. Publikované studie nicméně vykazují vysokou heterogenitu, která je dána rozdílnou metodologií, geografickými rozdíly, ale i nestejnými definicemi základních pojmů.

Předmětem publikace 7 je rozsáhlá multicentrická prospektivní studie, která proběhla v České republice v letech 2013–2016 a zúčastnilo se jí osm endoskopických center, 32 praktických lékařů a 24 diabetologů. Hlavním cílem bylo ověřit předpoklad, že osoby se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem dle SCORE >10 % (ICHS) a diabetici 2. typu (DM2) v české populaci jsou zároveň nositeli vyššího rizika kolorektální neoplázie (karcinom, pokročilý adenom – velikost  $\geq 10$  mm, těžká dysplázie, vilózní charakter). Hodnocení SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) vycházelo z 5 parametrů: věk, pohlaví, kouření, systolický TK (mm Hg), hladina celkového cholesterolu (mmol/l)<sup>61</sup>. DM2 byl diagnostikován pomocí hodnoty lačné glykémie a hladiny glykovaného hemoglobinu a potvrzen orálním glukózovým tolerančním testem (OGTT).

Studie se zúčastnilo 2071 osob ve věku 45–75 let, splňují podmínku screeningové populace (asymptomatictí, bez rodinné či osobní anamnézy kolorektální neoplázie). Analýza dat byla provedena u 1976 jedinců (95 %), kteří byli rozděleni do cílové (ICHS 57,5 %; DM2 21,8 % a ICHS+DM2 20,7 %) a kontrolní (bez metabolického rizika) skupiny. Do cílové skupiny bylo zařazeno 937 osob (69 % mužů, 31 % žen; průměrný věk 64 let), do kontrolní skupiny 1030 jedinců (45 % mužů a 55 % žen, průměrný věk 57 let).

Hlavním výstupem studie bylo zjištění, že v cílové skupině byla signifikantně vyšší prevalence pokročilých adenomů (16 %; 95 % CI 14-19 %) v porovnání

s kontrolní skupinou (8 %; 95 % CI 7-10 %),  $p=0,004$ . V cílové skupině byla také vyšší prevalence všech adenomů, pokročilých i nepokročilých (47 %; 95 % CI 43-50 %) oproti kontrolní skupině (35 %; 95 % CI 32-38 %); rozdíl však nebyl statisticky významný ( $p=0,111$ ), viz tabulka č. 9.

Záchyt karcinomů byl identický v obou skupinách.

**Tabulka č. 9 Adenomy a kolorektální neoplázie – porovnání cílové a kontrolní skupiny**

	<b>Cílová skupina (N=937)</b>	<b>Kontrolní skupina (N=1030)</b>	<b>p-hodnota (OR, 95% CI)</b>
Adenom N (%, 95% CI)	436 (47%, 43-50%)	356 (35%, 32-38%)	0.111 (1.2, 1.0-1.5)
Pokročilý adenom N (%, 95% CI)	150 (16%, 14-19%)	86 (8%, 7-10%)	0.004 (1.6, 1.2-2.2)

Bylo prokázáno, že osoby ze screeningové populace, kteří mají vyšší metabolické riziko, mají i vyšší riziko vzniku pokročilých adenomů. Dalším krokem bylo určit bližší specifikaci metabolického rizika. Z toho důvodu byla provedena podrobnější analýza cílové skupiny (ICHS izolovaně vs. DM2 izolovaně vs. kombinace ICHS a DM2).

Výsledky této subanalýzy ukázaly, že pacienti s izolovaným ICHS mají vyšší riziko vzniku jak všech adenomů (50 %, 95 % CI 46-55 %;  $p = 0,128$ ), tak i adenomů pokročilých (19 %, 95 % CI 16-23 %;  $p = 0,008$ ), viz tabulka č. 10. Pokročilé adenomy se vyskytovaly častěji u pacientů ve věku 65–75 let.

Na základě této studie lze konstatovat, že individuální screening kolorektálního karcinomu by měl být zvažován u osob ve věku 65–75 let, kteří mají vyšší metabolické riziko definované jako hodnota SCORE  $\geq 10$ . Obdobně jako u pacientů s vysokým rizikem KRK (osobní či rodinná anamnéza KRK, hereditární syndromy) by u těchto osob měl být preferován jednostupňový screening pomocí kolonoskopie.

**Tabulka č. 10 Prevalence adenomů a kolorektální neoplázie v cílové skupině**

	<b>DM2 + SCORE &gt;10 (N=194)</b>	<b>SCORE &gt;10 (N=539)</b>	<b>DM2 (N=204)</b>	<b>p-hodnota</b>
Adenom N (%, 95% CI)	82 (42%, 35-50 %)	272 (50%, 46-55 %)	82 (40%, 33-47 %)	0.128
Pokročilý adenom N (%, 95% CI)	27 (14%, 9-20 %)	105 (19%, 16-23 %)	18 (9%, 5-14 %)	0,008
Karcinom N (%, 95% CI)	5 (3%, 1-6 %)	5 (1%, 0-2 %)	5 (2%, 1-6 %)	0,106

## 5. ZÁVĚR

Kolorektální karcinom představuje významnou zdravotní a socioekonomickou hrozbu v ekonomicky rozvinutých zemích. Před dvaceti lety patřila Česká republika mezi státy s nejvyšší incidencí a mortalitou této malignity na světě. Proto byl v roce 2000 zahájen organizovaný národní screeningový program, který byl a je kontinuálně vylepšován dle aktuálních zkušeností i medicíny založené na důkazech.

Po čtrnácti letech došlo ke snížení incidence o 15 % a mortality o 29 % a tím byly splněny nejdůležitější cíle a zároveň dlouhodobé indikátory kvality programu. Tento výrazný úspěch byl docílen vhodnou organizací i správným výběrem screeningových metod. Zásadním krokem bylo zavedení sledování kontroly kvality, které se stalo standardní součástí programu. Nejprve byl v roce 2006 založen Registr preventivních kolonoskopií, následován implementací screeningové kolonoskopie jako metody volby v roce 2009 a úplným nahrazením guajakových testů na okultní krvácení do stolice imunochemickými v roce 2014. Dalším významným milníkem bylo zavedení individuálního adresného zvaní v témže roce, kterým došlo k transformaci programu z oportunního na populační. Výsledkem tohoto kroku je trvalé vylepšování časných indikátorů kvality programu – účast cílové populace narostla na 33 %, záchyt adenomů dosáhl 35 % a karcinomy jsou diagnostikovány převážně v časných stádiích (82 %).

Zároveň proběhly významné odborné studie, které stanovily ideální hodnotu cut-off limitu imunochemických testů na okultní krvácení na 75 ng/ml, potvrdily efektivitu nové střešní přípravy na kolonoskopii (roztok sulfátových solí) a přesnost kapslové kolonoskopie v detekci kolorektální neoplázie.

Rozsáhlá multicentrická studie u více jak 2000 osob reflektovala nejmodernější trend ve screeningu, kterým je stratifikace individuálního rizika jedinců v cílové populaci. Její závěry dokládají, že pacienti s běžným rizikem kolorektálního karcinomu a zvýšeným metabolickým rizikem (zejména ischemickou chorobou srdeční) mají významně vyšší riziko pokročilých adenomů a měl by u nich být preferován jednostupňový screening pomocí kolonoskopie s možností endoskopické polypektomie.

## 6. SUMMARY

Colorectal cancer represents considerable medical and socio-economical threat in developed countries. The Czech Republic belonged twenty years ago to countries with the highest incidence and mortality worldwide. Therefore, the organized national screening program has been implemented in year 2000. It is being continuously updated according to the evidenced-based medicine and local and international experience.

After fourteen years, the 15 % incidence and 29 % mortality reduction has been achieved and the most important program aims and long-term quality indicators has been accomplished. This significant success was based on the appropriate program organization and suitable screening methods option. The fundamental step was represented by the quality control introduction which has become the program standard. Firstly, the Registry of Preventive Colonoscopies has been established in year 2006, followed by the implementation of the screening colonoscopy as a method of choice in 2009. As the next step, the guaiac fecal occult tests have been replaced completely by the immunochemical ones in year 2014. In the same year, the next essential improvement has been done by initiating the target population personal invitation which represents the transformation from opportunistic to population-based program. As a result, the continual improvement of the short-term quality indicators has followed – the target population coverage has reached the level of 33 %, the adenomas are diagnosed in 35 % of preventive colonoscopies and majority of the cancers are found in the early stage (82 %).

Simultaneously, the important scientific studies have been running and the optimal cut-off level of immunochemical fecal occult blood test has been set on the 75 ng/ml level. The sufficient effectivity of the new bowel cleansing preparation (sulfate slats solution) has been proved as well as the accuracy of the colon capsule for the colorectal neoplasia detection.

The large multicenter study, with more than 2000 patients involved, reflected the most up to date trend in colorectal screening – the individual risk stratification. The study results have proved that persons with usual colorectal cancer risk in combination with the high metabolic risk (especially the ischemic hearts disease) have a significantly higher incidence of the advanced adenomas. Therefore, the one-step screening program by colonoscopy and optional endoscopic polypectomy should have proffered in these patients.



## 7. SEZNAM ZKRATEK

aADR	míra detekovaných pokročilých adenomů (advanced adenoma detection rate)
ADR	míra detekovaných adenomů (adenoma detection rate)
ASR-E	evropský věkový standard (European age-standardized rate)
ASR-W	světový věkový standard (World age-standardized rate)
CCE	kapslová kolonoskopie (capsule colonoscopy)
CI	interval spolehlivosti (confidence interval)
CIR	míra intubace céka (caecal intubation rate)
DM2	diabetes mellitus 2. typu
EPE	endoskopická polypektomie (endoscopic polypectomy)
ESU	elektrokoagulační jednotka (electrosurgical unit)
FIT	imunochemický test na okultní krvácení do stolice (fecal immunochemical test)
gTOKS	guajakový test na okultní krvácení do stolice
ICD	implantabilní kardioverter-defibrilátor (implantable cardioverter-defibrillator)
ICHS	ischemická choroba srdeční
iTOKS	imunochemický test na okultní krvácení do stolice
KRK	kolorektální karcinom
NPV	negativní prediktivní hodnota (negative predictive value)
OGTT	orální glukózový toleranční test
OC	optická (klasická) kolonoskopie (optical colonoscopy)
OR	poměr šancí (odds ratio)
PEG	polyethylenglykol
PDR	počet detekovaných polypů (polyp detection rate)
PPV	pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SDR	počet pilovitých polypů (serrated polyp detection rate)
TOKS	test na okultní krvácení do stolice

## 8. SEZNAM OBRÁZKŮ

1. Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu ve světě v porovnání s ostatními nádory (obě pohlaví, ASR-W); zdroj: GLOBOCAN 2012
2. Vývoj adresného zvaní na programy screeningu kolorekta, mammy a cervixu
3. Vývoj incidence, mortality a klinických stadií kolorektálního karcinomu v České republice (ASR-E); zdroj: Národní onkologický registr, [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
4. Hodnoty cut-off FIT u pacientů s rozdílnými nálezy při kolonoskopii; NORMAL = normální nález, ADENOMA = adenom, ADV. ADENOMA = pokročilý adenom, CANCER = karcinom
5. Tepelný efekt na biologickou tkáň v závislosti na intenzitě vysokofrekvenčního proudu. Adaptováno z Colonoscopy: principles and practice
6. Jednotlivé typy proudu dle doby aplikace na biologickou tkáň. Adaptováno z ASGE Technology Committee guidelines

## **9. SEZNAM TABULEK**

1. Epidemiologie kolorektálního karcinomu
2. Výsledky adresného zvaní na screening kolorektálního karcinomu v letech 2014-2015
3. Přehled preventivních kolonoskopií v České republice v letech 2006–2016
4. Stupnice hodnocení střevní očisty při kolonoskopii
5. Stupeň střevní očisty před kolonoskopií po přípravě polyethylenglykolem a roztokem sulfátových solí
6. Základní patologické nálezy při kolonoskopii po přípravě polyethylenglykolem a roztokem sulfátových solí
7. Porovnání přesnosti kolonické kapsle a optické kolonoskopie v detekci kolorektální neoplázie (per patient analýza, N = 175)
8. Porovnání vybraných studií srovnávajících efektivitu kolonoskopie a kolonické kapsle detekci kolorektální neoplázie
9. Adenomy a kolorektální neoplázie – porovnání cílové a kontrolní skupiny
10. Prevalence adenomů a kolorektální neoplázie v cílové skupině

## 10. SEZNAM LITERATURY

1. Bond JH. Fecal adult blood testing for colorectal cancer. Can we afford not to do this? *Gastroenterol Clin North Am* 1997 Mar; 26(1):57-70
2. The Global Economy Cost of Cancer, American cancer society 2010, [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 7/3/2017
4. Asadzadeh Vostakolaei F, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, et. al. The validity of the mortality to incidence ratio as a proxy for site-specific cancer survival. *Eur J Public Health* 2011 Oct; 21(5):573-7
5. Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et. al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2017-3-09]. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861 Dostupné z WWW: <http://www.svod.cz>. Přístup 7/3/2017
6. Dušek L, Májek O, Mužík J, et al. Epidemiologie a populační screening nádorů tlustého střeva a konečníku v České republice na podkladě nově dostupných dat. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(6): 509-517
7. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. *Dig Dis* 2011; 29: 222-228
8. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et. al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15(47):5907-5915
9. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9
10. Zavoral M, Suchanek S, Majek O, et. al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):3825-34
11. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology* 2005; 129(1):34-41
12. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2):343-50
13. Rogal SS, Pinsky PF, Schoen RE. Relationship between detection of adenomas by flexible sigmoidoscopy and interval distal colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(1):73-8
14. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010

15. Král N, Seifert B. Mezioborová spolupráce ve screeningu kolorektálního karcinomu. Čekací doba na kolonoskopii. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(5): 393-397
16. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1365-71
17. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD001216
18. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013, 369(12):1106-14
19. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(3):171
20. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135(1):82-90
21. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59(1):62-8
22. Haug U, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Sensitivity of immunochemical faecal occult blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia. *Br J Cancer* 2011; 104(11):1779-85
23. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, et al. Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(7):1492-501
24. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(3):398-401
25. Král N, Seifert B, Korcová M. Variabilita testů na okultní krvácení používaných praktickými lékaři ve screeningu kolorektálního karcinomu v České republice. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(3): 255-258
26. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26):2704-14
27. Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10(3):130-42
28. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8(5):252-8

29. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726):1624-33
30. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(17):1310-22
31. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(19):1795-803
32. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329(27):1977-81
33. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, et al. Colonoscopic polypectomy with cutting current: is it safe? *Gastrointest Endosc* 2000; 51(Suppl 6):676-681
34. Way JD, Rex DK, Williams CB, et al. Principles of Electrosurgery, Laser, and Argon Plasma Coagulation with Particular Regard to Colonoscopy. In *Colonoscopy: Principles and Practice*. 1st edn, pp 394-395. Wiley-Blackwell, 2003
35. Morris ML, Tucker RD, Baron TH, et al. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: principles to practice. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 6):1563-74
36. ASGE Technology Committee, Tokar JL, Barth BA, Banerjee S, et al. Electrosurgical generators. *Gastrointest Endosc* 2013;78(Suppl 2):197-208
37. Tucker RD, Platz CE, Sievert CE, et al.. In vivo evaluation of monopolar versus bipolar electrosurgical polypectomy snares. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(Suppl 10):1386-1390
38. Seeff LC, Nadel MR, Klabunde CN et al. Patterns and predictors of colorectal cancer test use in the adult U. S. population. *Cancer*. 2004; 100:2093-103
39. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et. al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surgical Endoscopy* 2006; Vol. 20 (7), 1147-60
40. Reilly T, Walker G, Reasons for poor colonic preparation with inpatients. *Gastroenterol Nurs* 2004;27(3),115-7
41. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et. al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2013;45(2):142-50

42. Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy* 201;43 (5), 412-8
43. Kilgore TW, Abdinoor AA, Szary NM et. al. Bowel preparation with split-dose polyethylene glycol before colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jun;73(6):1240-5
44. Corporaal S, Kleibeuker JH, Koornstra JJ, Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology* 2010;11,1380-6
45. Law WL, Choi HK, Chu KW, et al. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized controlled trial comparing polyethylene glycol solution, one dose and two doses of oral sodium phosphate solution. *Asian journal of surgery / Asian Surgical Association* 2004;27 2,120-4
46. Martínek J, Hess J, Delarive J, et al. Cisapride does not improve precolonoscopy bowel preparation with either sodium phosphate or polyethylene glykol electrolyte lavage. *Gastrointest Endoscopy* 2001;54:180-185
47. Barclay RL. Safety, efficacy, and patient tolerance of a three-dose regimen of orally administered aqueous sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2004;60 4,527-33
48. Zádorová Z. Kolonoskopie. Doporučený postup endoskopického vyšetření tlustého střeva. *Ces a Slov Gastroent a Hepatol* 2005; 59(1): 26–30
49. Di Palma JA, Rodriguez R, McGowan J et al. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2009 Sep; 104(9):2275-84
50. Rex DK, Di Palma JA, Rodriguez R et al. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2010 Aug; 72(2):328-36
51. Rex DK, DiPalma JA, McGowan J et al. A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2014 Jul 12. pii: S0016-5107(14)01827-6
52. Holleran G, Leen R, O'Morain C, et al. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy* 2014; 46(6):473-8
53. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015; 148(5):948-957

54. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urien I et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med*. 2009 Jul 16; 361(3):264-70
55. Eliakim R, Yassin K, Niv Y et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy*. 2009 Dec; 41(12):1026-31
56. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011 Sep; 74(3):581-589
57. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis, *J Natl Cancer Inst* 2005 Nov 16; 97(22):1679-87
58. Hu FB, Manson JE, Liu S et al. Prospective Study of Adult Onset Diabetes Mellitus (Type 2) and Risk of Colorectal Cancer in Women, *J Natl Cancer Inst* 1999 March 17; 91(6): 542-547
59. Will JC, Galuska DA, Vinicor F et al. Colorectal Cancer: Another Complication of Diabetes Mellitus? *Am J Epidemiol* 1998 May 1; 147(9):816-25
60. Yang SY, Kim YS, Chung SJ et al. Association between colorectal adenoma and coronary atherosclerosis detected by CT coronary angiography in Korean men; a cross-sectional study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Nov; 25(11):1795-9
61. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24 Suppl 11: 987–1003



## **11. PODĚKOVÁNÍ**

Můj největší dík patří mé manželce Lence a dětem Adélce a Adámkovi za jejich podporu, pochopení, toleranci a zejména za pohodové rodinné zázemí, kde mohu nabrat energii pro další životní a pracovní projekty.

Můj významný dík patří mému učiteli, prof. MUDr. Miroslavu Zavoralovi, Ph.D., který mne uvedl do světa screeningu kolorektálního karcinomu a je mi stálou inspirací v mém profesním růstu.

Děkuji Simoně Birtové, bez níž by organizace nejen této práce, tak i mého pracovního života, byla jen obtížně realizovatelná.

Děkuji mým rodičům, bratrovi a přátelům za celoživotní podporu a víru v můj úspěch.

V neposlední řadě patří významný dík mým kolegům a studentům za inspiraci a pomoc při práci na projektech, které umožnily vznik této publikace.

## 12. SEZNAM PŘILOŽENÝCH PUBLIKACÍ

1. Zavoral M, Vojtěchová G, Májek O, Ngo O, Grega T, Seifert B, Dušek L, **Suchánek Š**. Population colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Cas Lek Cesk*. 2016;155(1):7-12
2. **Suchanek S**, Majek O, Vojtechova G, Minarikova P, Rotnaglova B, Seifert B, Minarik M, Kozeny P, Dusek L, Zavoral M. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Jan;23(1):18-26. IF 2.974
3. Kovarova JT, Zavoral M, Zima T, Zak A, Kocna P, Kohout P, Granatova J, Vanickova Z, Vranova J, **Suchanek S**, Benes Z, Celko MA, Povysil C. Improvements in colorectal cancer screening programmes - quantitative immunochemical fecal occult blood testing - how to set the cut-off for a particular population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012 Jun;156(2):143-50. IF 0.990
4. **Suchanek S**, Grega T, Zavoral M. The role of equipment in endoscopic complications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;30(5):667-678. IF 3.987
5. Grega T, Ngo O, Majek O, Minarikova P, Kral N, Brogyuk N, Voska M, Seifert B, Dusek L, Zavoral M. **Suchanek S**. Comparison of the efficacy and tolerability between a solution of sulfate salts and polyethylene glycol bowel preparation for screening colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. Submitted. IF 1.742
6. Voska M, Majek O, Tacheci I, Benes M, Grega T, Vojtechova G, Martinek J, Drastich P, Spicak J, Buckova B, Ngo O, Zavoral M, **Suchanek S**. Colon capsule endoscopy accuracy for colorectal neoplasia detection in patients referred to screening colonoscopy. *World J Gastroenterol*. Submitted. IF 2.787
7. **Suchanek S**, Grega T, Ngo O, Vojtechova G, Majek O, Minarikova P, Brogyuk N, Bunganic B, Seifert B, Dusek L, Zavoral M. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? *World J Gastroenterol*. 2016 Sep; 22(36): 8103-11. IF 2.787