



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

---



Katedra Centra preventivního lékařství  
Ústav Epidemiologie

**Jarmila Repovská**

**Kolorektální karcinom (epidemiologie, trendy  
a možnosti prevence)**

*Colorectal carcinoma (epidemiology, trends  
and possibilities for prevention)*

*Diplomová práce*

Praha, květen 2007

Autor práce: Jarmila Repovská

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3.LF UK**

Datum a rok obhajoby: 5.6.2007

## **Prohlášení**

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

V Praze dne 28.května 2006

Jarmila Repovská

# OBSAH

ÚVOD.....	4
METODIKA PRÁCE.....	5
1.KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM .....	6
1.1 Etiopatogeneze a rizikové faktory.....	6
1.2 Klinický obraz.....	10
1.3 Terapie.....	11
2. EPIDEMIOLOGIE.....	12
3. PREVENCE.....	22
3.1 Primární prevence.....	22
3.2 Sekundární prevence.....	25
3.2.1 Program pro asymptomatické jedince nad 50 let.....	26
3.2.2 Program pro vysokorizikové skupiny.....	28
3.2.3 Experimentální screeningové metody.....	31
ZÁVĚR.....	32
SOUHRN.....	34
SUMMARY.....	35
POUŽITÉ ZDROJE.....	36

# ÚVOD

Kolorektální karcinom patří mezi nádory s nejvyšší incidencí a mortalitou vůbec. Světové analýzy jednoznačně ukazují, že výskyt tohoto nádoru je ve vyspělých státech neporovnatelně vyšší než v málo rozvinutých krajinách, mluvíme o něm dokonce jako o civilizačním onemocnění. Incidence stoupá a tento trend jistě souvisí s moderním způsobem života, který zahrnuje špatnou životosprávu, například málo pohybové aktivity, konzumace nevhodně upravené stravy obsahující mnoho živočišných tuků a málo protektivních prvků, nadměrné užívání alkoholu a kouření.

V České Republice má jak incidence, tak mortalita nádoru kolon a rekta stoupající trend. V roce 2002 se dostaly tyto nádory na 2. místo ve výskytu i úmrtnosti jednotlivých nádorů v ČR. Jediným způsobem jak zastavit stoupající trend incidence a snížit mortalitu je minimalizace vlivu rizikových faktorů a zavedení metod primární a sekundární prevence do praxe.

Cílem této práce je poukázat na závažnost vysokých hodnot výskytu a úmrtnosti kolorektálního karcinomu v České Republice vyplývajících z epidemiologických studií a zdůraznit význam primární a sekundární prevence v boji s tímto onemocněním. V prevenci sehrává nepochybně nejdůležitější úlohu praktický lékař, ale velkou mírou by se měl uplatnit i gastroenterolog, chirurg, onkolog, patolog a ostatní lékaři. Svým životním stylem a postojem k životosprávě může velkou roli hrát sám potencionální pacient, a tedy každý z nás.

## METODIKA PRÁCE

Pro tuto práci bylo důležité hlavně zpracování epidemiologických dat a výsledků nejnovějších výzkumů a studií týkajících se prevence kolorektálního karcinomu. Údaje o procentuálním zastoupení jednotlivých nádorů, stejně tak i světové epidemiologické údaje jsem zpracovala z webové databáze GLOBOCAN 2002 . Hodnoty incidence a mortality od roku 1977 do 2002 poskytla internetová databáze Ústavu zdravotnických informací a statistiky České Republiky. Získané informace jsem zpracovala v programu Microsoft Excel, následně jsem vytvořila odpovídající grafy. Výsledky jsou uvedeny v stati Epidemiologie.

Informace o metodách primární prevence, ověřených nebo experimentálně zjištěných, jsem hledala na [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com). Aktuality o možnostech sekundární prevence jsem použila z Doporučených postupů České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně a Směrnic České gastroenterologické společnosti.

Další literatura, která byla použita v této práci je uvedena v stati Použité zdroje.

# 1. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Kolorektální karcinom je nádor z epitelového žláзовého epitelu sliznice tlustého střeva, tedy adenokarcinom. Asi 60-70% karcinomů je lokalizováno v oblasti rektosigmoidea. Roste buď exofyticky do lumen střeva, nebo infiltrativně ve stěně střeva, kde může vést časem ke stenóze.

Většina kolorektálních karcinomů vzniká z adenomových polypů. Asi ve 3% se vyskytuje další nádor v jiné části střeva, mluvíme o tzv. synchronním nádoru. S časovým odstupem po odstranění nádoru může dojít ke vzniku nového nádoru ve tlustém střevě, který pak nazýváme metachronní karcinom.

## Etiopatogeneze a rizikové faktory

### Etiopatogeneze:

Na vzniku kolorektálního karcinomu se podílejí jak faktory genetické, tak faktory zevního prostředí. Faktory zevního prostředí mají velký význam, neboť existují až desetinásobné rozdíly ve výskytu v různých geografických oblastech, a při migraci obyvatel z prostředí s malým výskytem do prostředí s vysokou prevalencí nádoru, se již ve 2. generaci prevalence přibližuje prevalenci nádoru v místní domácí populaci.

Kolorektální karcinom vzniká v mnohoetapovém procesu na základě změn v genetické výbavě. Změny v DNA mohou být buď vrozené (monogénně podmíněné syndromy) nebo jsou vyvolány mutageny, kterými mohou být právě faktory zevního prostředí. V důsledku těchto změn dochází k poruchám buněčného cyklu, nekontrolovatelné buněčné proliferaci, poruchám přirozeného zániku buněk (apoptózy) a vzniku nádoru.

Geny postižené mutacemi jsou buď protoonkogeny, tumor supresorové geny nebo mismatch repair geny. Protoonkogeny jsou normální geny, které se změny v onkogeny mutací jedné alely a mají za následek změny v diferenciaci buňky a v buněčném cyklu. Nejčastějším onkogenem, který se taky uplatňuje v kancerogenezi kolorektálního karcinomu je K ras.

Produkty tumor supresorových genů (antionkogenů) kontrolují buněčné dělení a diferenciaci a při jejich selhání dochází ke transformaci normální tkáně v nádorovou. Při

velké chromozomové aberaci obou kopií antionkogenů dochází ke kancerogenezi, týká se to hlavně genů p53 na p17, APC na q5 a DCC (deleted in colorectal cancer) na q18. Při mutaci a delecii těchto genů dochází ke ztrátě heterozygosity a adenom se v několika stupních mění v karcinom. Tyto změny jsou zjistitelné v 70-80% kolorektálních karcinomů. Poslední výzkumy ukazují na existenci dalších genů s vlastnostmi tumor supresorových genů (JV 18, DPC 4, MADR 2).

Asi v 15% se na vzniku kolorektálního karcinomu podílejí mismatch repair geny MLH1 a MLH2. Produkty těchto genů jsou proteiny, které opravují chybné umístění nukleotidů vzniklé v procesu replikace. Ztrátou funkce mismatch repair genů dochází ke vzniku nestabilního genomu.

Monogénně podmíněné syndromy tvoří jen 10-15% všech nádorů tlustého střeva. Jedná se hlavně o Familiární adenomatózní polypózu (FAP) a Hereditární nepolypózní syndromy kolorektálního karcinomu (Lynch I,II). Gen zodpovědný za FAP je na dlouhém raménku 5.chromozomu a označuje se jako APC gen (adenomatous polyposis coli) a je považovaný za tumor supresorový gen. Genetické změny u Lynchova syndromu jsou lokalizovány na více lokusech, avšak u většiny je mutovaná alela genu hMSH2 na chromozomu 2p, hMLH1 na chromozomu 3p, případně geny hPMS1 a hPMS2. Jsou to geny DNA mismatch repair proteinů. Tyto mutace jsou přítomny v zárodečných buňkách a ve všech buňkách z nich odvozených. DNA analýza nositelů těchto mutací je diagnostická ještě před vznikem morfologických změn<sup>(1)</sup>.

### **Vysokorizikové faktory:**

- **Familiární polypóza tlustého střeva** = FAP (autozomálně dominantně dědičná adenomová polypóza tlustého střeva s různě vyjádřenými extrakolickými znaky) - riziko vzniku karcinomu u postižených jedinců se blíží 100%

- **Turcotův syndrom** = sdružení adenomatózní polypózy tlustého střeva s maligním tumorem mozku (glioblastomem, meduloblastomem, astrocytomem).



- **Syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu** - HNPCC (autozomálně dominantně dědičná choroba, charakterizovaná vznikem časného KR-CA především v pravostranné lokalizaci.

Existují 2 klinické formy: Lynchův syndrom I - charakterizovaný familiárním výskytem časně vznikajícího KR-CA bez přítomnosti polypózy a Lynchův syndrom II - charakterizovaný nejen familiárním výskytem časně vznikajícího KR-CA bez přítomnosti polypózy, ale navíc i familiárním výskytem maligních nádorů v jiných lokalizacích (endometrium, močový měchýř, pankreas, žaludek, kůže).

Pojem hereditární nepolypózní kolorektální karcinom neznamena nepřítomnost polypů, ale to, že nejde o polypózu. Nemocné lze identifikovat na základě stanovení známých mutací v genech zodpovědných za opravu chyb vznikajících při replikaci DNA, tzv. mismatch repair geny (hMSH2, hMLH1, PMS1, PMS2). Důsledkem těchto mutací je hromadění chyb v DNA, tzv. nestabilita mikrosatelitů. Ta je zjišťována v DNA nemocných s HNPCC ve více než 90%.

- **Osoby s KR-CA v rodinné anamnéze** - příbuzní 1.stupně nemocných s KR-CA - rodiče, sourozenci, děti mají přibližně 3-4x vyšší pravděpodobnost, že rovněž onemocní KR-CA.

- **Nespecifické střevní záněty** - idiopatická proktokolitida, Crohnova choroba, u nichž může KR-CA vzniknout jako pozdní komplikace.

- **Osoby po kurativní resekci střeva pro karcinom.**

- **Osoby po operaci karcinomu prsu, ovaria, endometria, po ureteroileostomii (Mainz pouch).**

-**Osoby po endoskopické polypektomii střevních adenomových polypů**

Riziko maligního zvratu stoupá s velikostí adenomu, mnohočetností, vilózním charakterem a stupněm dysplázie.

Všechny výše uvedené skupiny osob označujeme jako skupiny s vysokým rizikem, pro něž jsou vypracovány dispenzární programy.

Dispenzární péče je prováděna na specializovaných gastroenterologických pracovištích. Nutným předpokladem pro dispenzární péči je včasný záchyt těchto osob praktickým lékařem.<sup>(2)</sup>

## **Nízkorizikové faktory:**

- **Věk nad 50 let**- tzv. sporadický kolorektální karcinom, který představuje asi 80 % všech karcinomů a nemá familiární ani hereditární charakter. V populaci výrazně narůstá incidence tohoto sporadického karcinomu od 50 let věku a v každém dalším deceniu se incidence téměř zdvojnásobuje. Věk je proto hlavním rizikovým faktorem. Přibližně 80% sporadických karcinomů vzniká na podkladě adenomových polypů, které jsou proto významnou prekancerózou.<sup>(2)</sup>

### **Zevní faktory**

- **Vysoký obsah živočišního tuku, vysoká spotřeba červeného i bílého masa, zvláště pak masa tepelně upraveného smažením, pečením, grilováním a především uzením**

Po požití červeného masa dochází ve tlustém střevě ke tvorbě nitrosloučenin, které se inkorporují do DNA epitelových buněk sliznice. Mění tak její strukturu a funkci, což může vést ke vzniku kolorektálního karcinomu.<sup>(3)</sup>

- **Nízký obsah vlákniny ve stravě**

V studii z Open University v Milton Keynes se jedna skupina dobrovolníků stravovala 15 dní masem, druhá skupina vegetariánskou, na vlákninu bohatou stravou, a po 15 dnech se vyměnili. U lidí, kteří jedli maso, se našlo signifikantně zvýšené množství nitrosloučeninami poškozené DNA, než u lidí, kteří jedli vegetariánskou stravu.<sup>(4)</sup>

-**Konzumace potravin s vysokým glykemickým indexem<sup>(5)</sup>**

-**Nedostatečný příjem kalcia, vitamínu D, kys. listové, methioninu a stopových prvků - beta karotenu, selenu, vitamínu C jako protektivních faktorů<sup>(6)</sup>**

-**Vyšší konzumace alkoholu** (zejména piva) je rizikovým faktorem především při vzniku karcinomu rekta<sup>(7)</sup>

(při kvašení piva se z kvasinek uvolňují peptidy, z nichž některé mají proliferační vlastnosti a působí jako stimulatory růstu epitelálních buněk střevní sliznice)

**-Sedavý způsob života, vysoké BMI**, v konečném důsledku vedou ke zvýšení proliferační aktivity buněk a tím k vyššímu riziku vzniku KR-CA

Americká studie ze Stony Brook University v New Yorku zkoumala souvislost mezi BMI a výsledkami screeningu u mužů a žen. Ukázalo se, že ženy s BMI 40 a víc mají 5,2 krát větší pravděpodobnost onemocnět na kolorektální karcinom než ženy s BMI 25 a méně.

U mužů se tato souvislost nepotvrdila<sup>(5)</sup>

### **-Kouření**

Dle studie z Mercy Catholic Medical Center v Pensylvánii, která hodnotila retrospektivně pacienty po kolonoskopii v průměrném věku 65 let vyplývá, že polypy v levé části tlustého střeva, byly 3,7 krát častější u kuřáků než u nekuřáků.<sup>(5)</sup>

## **1.2 Klinický obraz**

Symptomatologie kolorektálního karcinomu se různí v závislosti na lokalizaci, velikosti a rychlosti růstu nádorové masy. Nádory lokalizované v pravém tračníku a generalizované se projevují spíše celkově, hlavně únavou, nevysvětlitelným hubnutím, anémií a subfebrilií, levostranné spíše lokálními střevními příznaky. Nejvýznamnější je bezpochyby makroskopické krvácení, pravostranné nádory krvácejí spíše okultně a vedou k anemizaci. Dále poruchy pasáže, ileózní a subileózní stavy, střídání průjmu a zácpy, nadýmání, necharakteristické bolesti v břiše a rektální syndrom, což je nucení na stolici s odchodem krvavého hlenu, typický pro nádory lokalizované v rektu.

Invazivní karcinomy tj. takové, které přerůstají přes lamina muscularis mucosae můžou metastazovat. Predilekční místa pro zakládání metastáz jsou hlavně játra, plíce, mozek, peritoneum, nadledviny a kosti.

Při použití laboratorních vyšetřovacích metod lze nalézt zrychlenou sedimentaci erytrocytů, zvýšenou koncentraci mukoproteinů, zmnožení alfa-globulinů, anémie, přítomnost markerů CEA a CA-19-9. O diagnóze však rozhoduje nález kolonoskopického resp. irigografického vyšetření, definitivně pak histopatologické vyšetření biotického vzorku.<sup>(1)</sup>

## 1.3 Terapie

U kolorektálního karcinomu přichází do úvahy léčba chirurgická, radioterapie a chemoterapie. Rozhodnutí pro vhodnou variantu, resp. kombinaci závisí na pokročilosti nádoru (Dukes A, B, C, D).

Operační léčba je buď kurativní nebo paliativní. Kurativní operace přichází v úvahu u málo pokročilých nádorů stupně Dukes A nebo B. Většinou se jedná o segmentální resekci tlustého střeva s odstraněním spádových uzlin. Paliativní výkon má za cíl zlepšit lokální obtíže typu pocitu tlaku, zácpy a podobně. Provádí se rekanalizace střeva a zmenšení nádorové masy. Kromě klasických chirurgických metod lze provést i kryodestrukci, elektrokoagulaci nebo laserovou operaci.

Předoperační ozáření má význam hlavně u karcinomů rekta. Má význam u stadia Dukes C, kde prodlužuje dobu přežití a oddaluje recidivu. Pooperační radioterapie má význam jako doplňková léčba po chirurgickém výkonu u pokročilého nádoru, nebo jako paliativní metoda u inoperabilních nádorů.

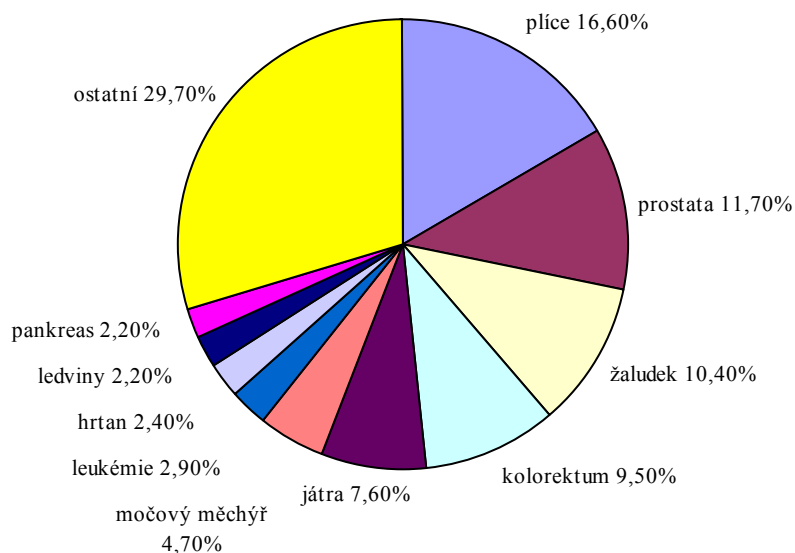
Chemoterapie se používá buď jako paliativní léčba, kde se užívá monoterapie fluorouracilem, nebo kombinace fluorouracilu a leukovorinu. Kombinace fluorouracilu a levamizolu má význam v adjuvantní terapii.<sup>(1)</sup>

## 2. Epidemiologie

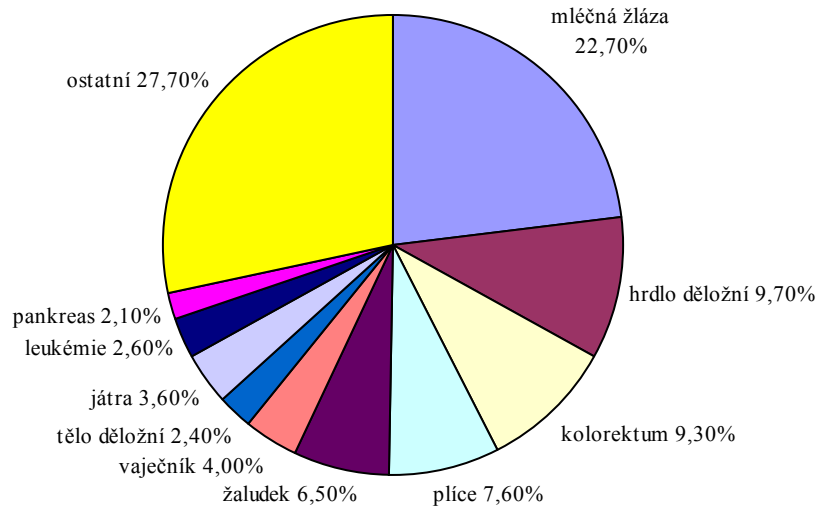
Kolorektální karcinom je jeden z nejčastějších zhoubných nádorů. V roce 2004 bylo na celém světě zaznamenáno 1 023 152 nových případů, což je asi 9,4% všech zhoubných nádorů. Po karcinomu plic a mléčné žlázy mu tak patří 3.místo v celkové četnosti nádorů ve světě.

Mužská populace je postižena víc než ženská, o čem svědčí údaje o četnosti jednotlivých nádorů ve světě z roku 2002.<sup>(8)</sup> U mužů celého světa se vyskytlo v tomto roce 550 465 nových kolorektálních nádorů, což je 9,5% z celkového počtu nových nádorů (graf 1), zatím co u žen to bylo 472 687 nádorů, a to je 9,3% ze všech nových nádorů (graf 2). Jak vyplývá z grafů, v mužské světové populaci zajímá 4.místo v četnosti zhoubných nádorů, za karcinomem plic, prostaty a žaludku. U žen je na 3. místě za karcinomem mléčné žlázy a děložního hrdla.

Graf 1: Četnost nových zhoubných nádorů ve světě, muži, 2002

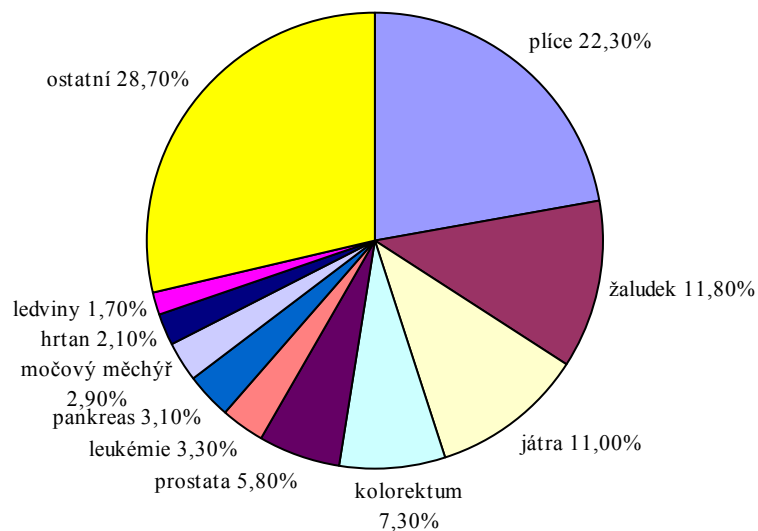


Graf 2: Četnost nových zhoubných nádorů ve světě, ženy, 2002

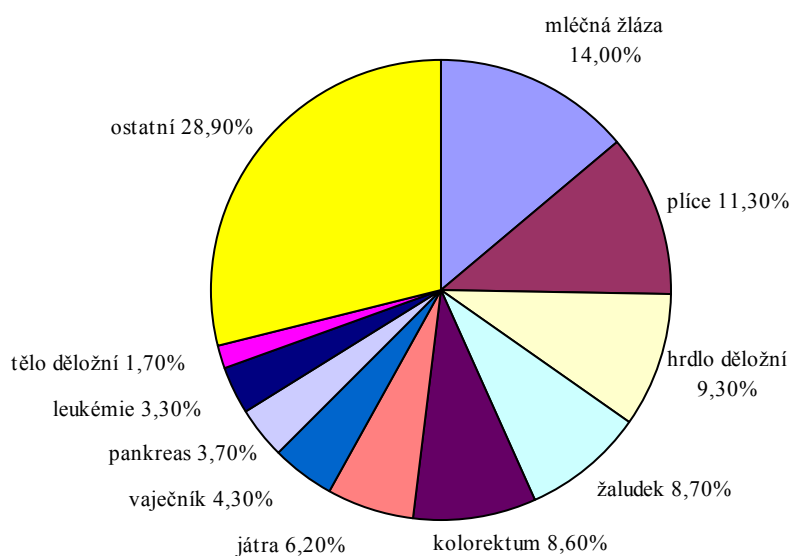


Počet mužů zemřelých na kolorektální karcinom ve světě bylo v roce 2002 278 446, to znamená 4. místo za nádorem plic, žaludku a jater (graf 3). Počet žen byl ve stejném roce 250 532, což je 5.místo za nádorem mléčné žlázy, plic, děložního hrdla a žaludku (graf 4).

Graf 3: Zemřelí na zhoubné nádory ve světě, muži, 2002



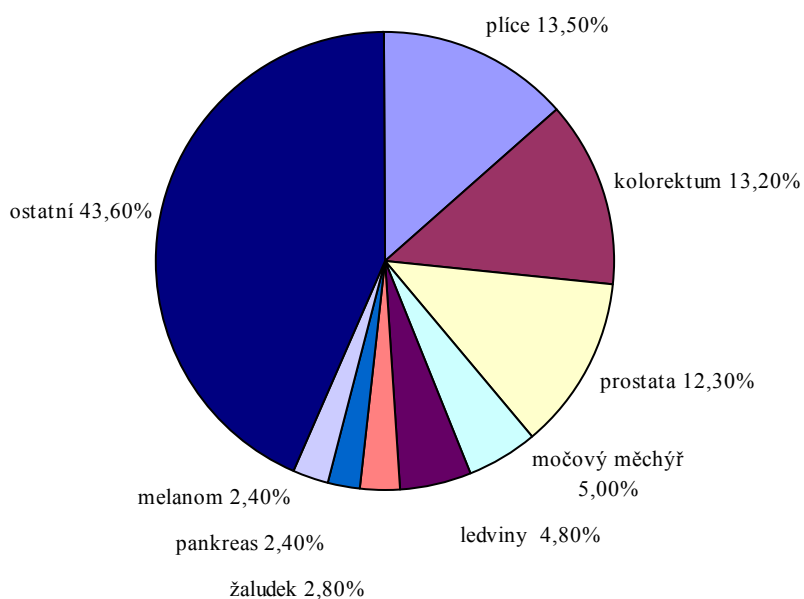
Graf 4: Zemřelí na zhoubné nádory ve světě, ženy, 2002



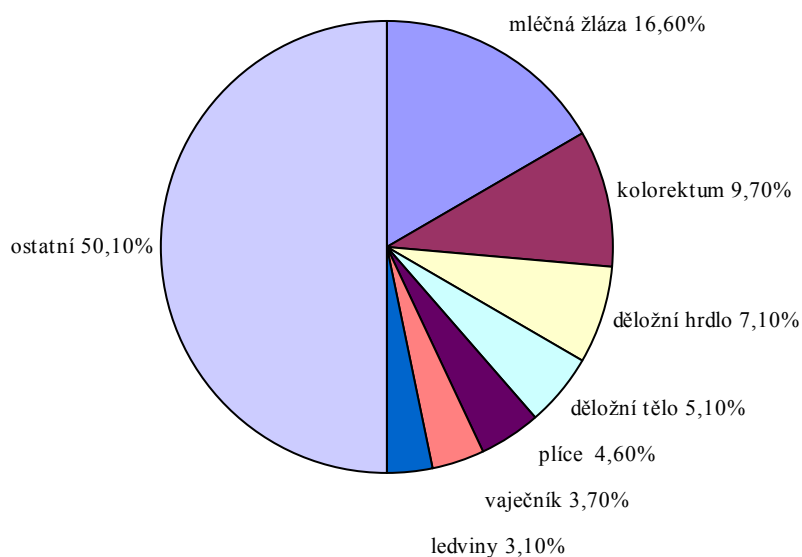
V ČR byl v roce 2002 kolorektální karcinom na 1.místě v četnosti zhoubných nádorů u mužů a tvořil až 19% ze všech nově vzniknutých nádorů v tomto roce. U žen byl na 2.místě s četností 12,9%.

V roce 2004 však nádor klesl v poradí četnosti na 2.místo u mužů i u žen, kdy bylo zjištěných 4 575 (13,2%) nově vzniknutých nádorů u mužů a 3 287 (9,7%) nádorů u žen. U žen je před KRCa dlouhodobě umístněný karcinom mléčné žlázy a u mužů karcinom plic. Na 3. místě je v ČR u mužů karcinom prostaty a u žen karcinom plic (graf 5,6).

Graf 5: Četnost nových zhoubných nádorů v ČR, muži, 2004

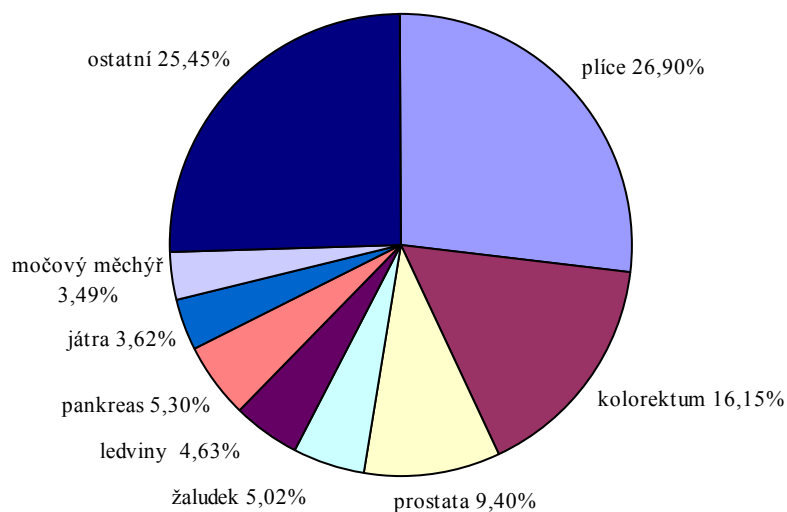


Graf 6: Četnost nových zhoubných nádorů v ČR, ženy, 2004



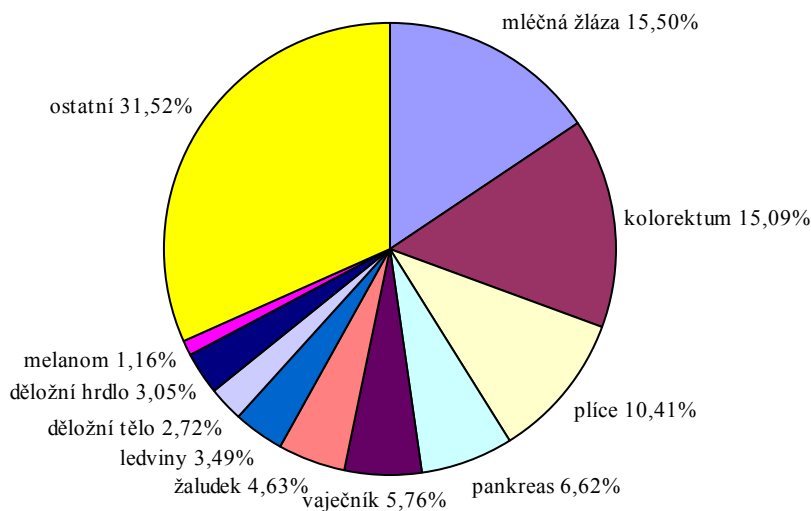
Nejaktuálnější údaje o počtu zemřelých v ČR odrážejí situaci z roku 2004, kdy byl kolorektální karcinom na 2. pozici (graf 7), kdy na tento nádor zemřelo 2610 mužů (16,15%), umístěný daleko za karcinomem plic (26,9%) a před karcinomem prostaty (9,4%). Žen, které v roce 2004 zemřely v ČR na kolorektální karcinom (graf 8), bylo 1946 (15,09%), a to je velmi těsné 2.místo za karcinomem mléčné žlázy s celkovým počtem 1998 (15,05%). Na 3. pozici v počtu zemřelých žen byl karcinom plic (10,41%).<sup>(9,10)</sup>

Graf 7: Zemřelí na zhoubné nádory v ČR, muži, 2004





Graf 8: Zemřelí na zhoubné nádory v ČR, ženy, 2004

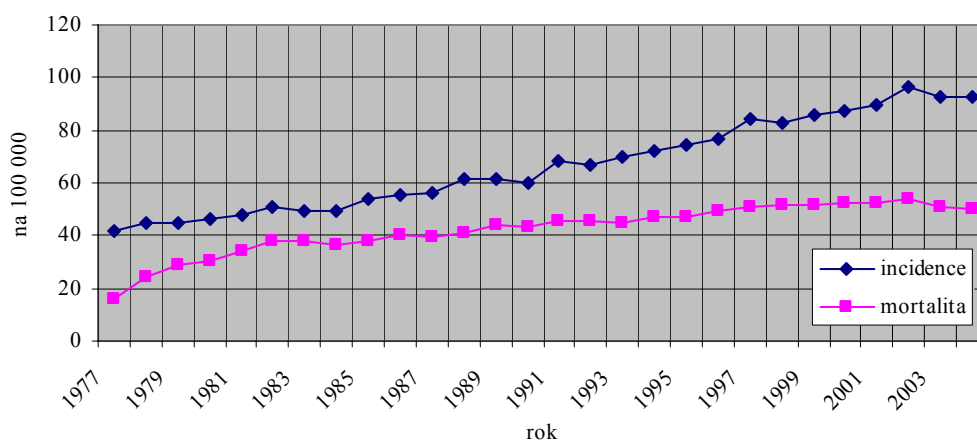


Incidence i mortalita na kolorektálního karcinomu má České republice v průběhu let stoupající trend. Maximální incidence byla u mužů dosažena v roce 2002, a to 96,1 případů na 100 000. V dalších 2 letech byl zaznamenán pokles, v roce 2003 to bylo 92,85 a v roce 2004 92,77 případů na 100 000 mužů. Vyjádřeno v procentech, od roku 1977 do roku 2002 je to nárůst incidence o 129,8%, což je průměrný každoročný nárůst o 5,2%. od Od roku 2002 do 2004 poklesla o 7%.

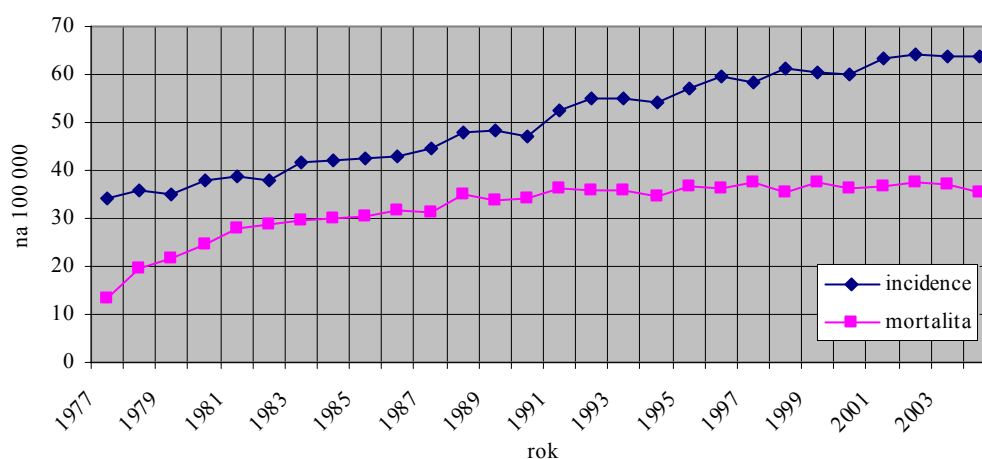
V ženské populaci je trend v incidenci podobný, maximum bylo zaznamenáno v roce 2002, a to 64,13 na 100 000, pokles v dalších letech je naznačený méně než v mužské populaci. Od roku 1977 do roku 2002 incidence stoupla o 86,56%, a to znamená průměrný každoročný nárůst o 3,46%. V roce 2003 to bylo 63,72 a v roce 2004 63,8 případů na 100 000 žen, to značí pokles o více než 1%.

Úmrtnost na kolorektální karcinom má stejně jako incidence stoupající charakter. V roce 2002 byla mortalita u mužů 54,18 na 100 000, v porovnání s rokem 1977, kdy byla mortalita 16,05, je to nárůst o 238%. V roce 2004 mortalita klesla stejně jako incidence , a to na 49,93 na 100 000. U žen byla mortalita v roce 2002 37,41 na 100 000. V porovnání s rokem 1977, kdy byla 13,15, je to nárůst o 183%. V roce 2004 byl pokles v mortalitě žen na 35,59 na 100 000 (grafy 9 a 10).<sup>(11)</sup>

Graf 9: Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu, 1977-2004, ČR, muži

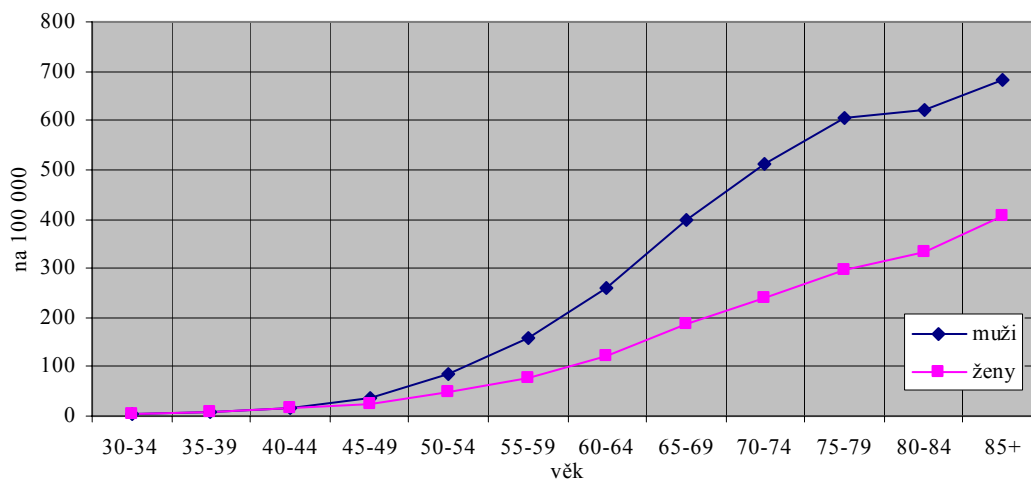


Graf 10: Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu, 1977-2004, ČR, ženy

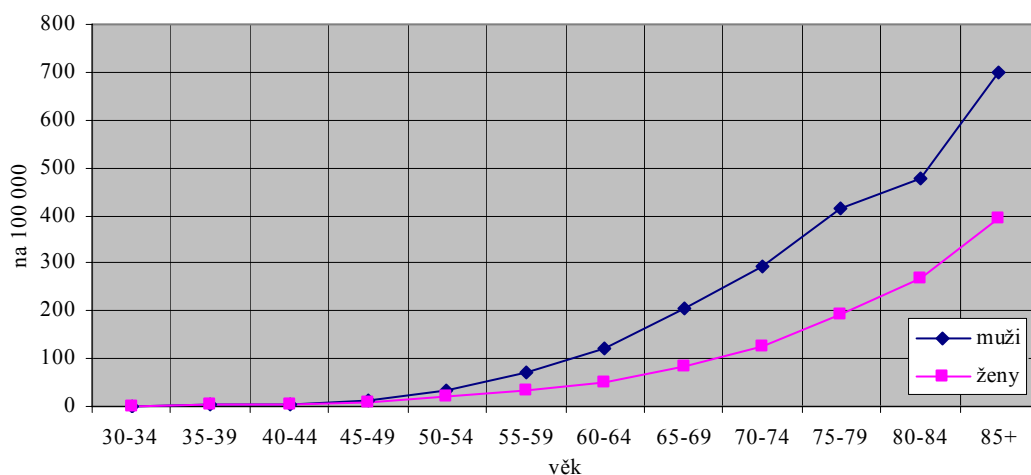


Za zmínku stojí rozložení incidence a mortality dle věku pacientů s kolorektálním karcinomem (graf 11 a 12). Od 40. do 50. roku věku mírně stoupá incidence i obou pohlaví, v 50. roku začíná výrazně stoupat, v mužské populaci víc než u ženské. Rozdíl v incidenci obou pohlaví se věkem prohlubuje, zatím co u mužů je incidence po 85. roku 680,27 na 100 000, u žen je to 407,34 na 100 000. Mortalita mužů i žen stoupá od 50. roku. V 55. roku stoupá víc mužská křivka a rozdíl se prohlubuje, po 85. roce dosáhne mortalita u mužů 700,73 na 100 000, u žen jen 395,08 na 100 000.<sup>(11,12)</sup>

Graf 11: Věkově specifická incidence kolorektálního karcinomu, ČR, průměry období 2001-2004

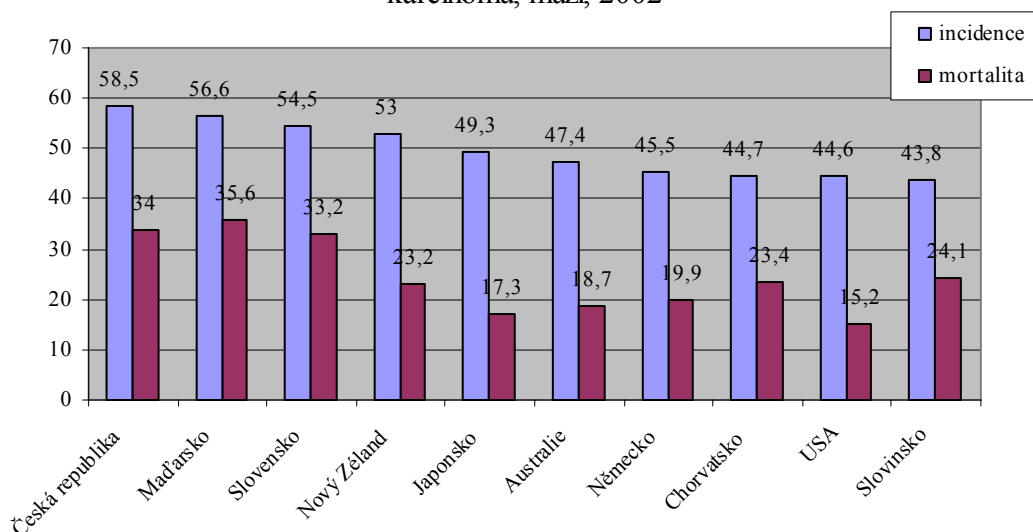


Graf 12: Věkově specifická mortalita na kolorektální karcinom, ČR, průměry období 2001-2004



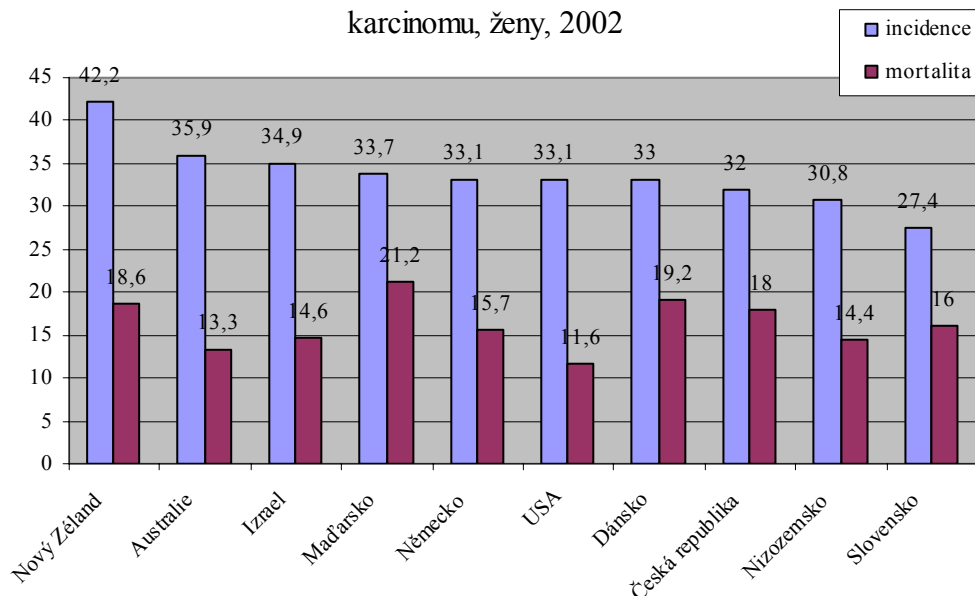
V porovnání incidence kolorektálního karcinomu mužů mezi jednotlivými krajinami světa, dosáhla Česká republika v roce 2002 nejvyšších hodnot a umístnila se tak na pomyslném 1. místě. Na 2. místě bylo Maďarsko a na 3. místě Slovensko. V mortalitě mužů vede Maďarsko, za ním se umístnila Česká republika a Slovensko. Krajiny s vysokou mužskou incidencí a mortalitou jsou uvedeny v grafu 13.

Graf 13: Standardizovaná incidence a mortalita kolorektálního karcinomu, muži, 2002



V ženské populaci v světovém měřítku incidence vede Nový Zéland, za ním Austrálie a Izrael. Česká republika se podle dat z roku 2002 umístila na 8. místě. Ženská mortalita na kolorektální karcinom je nejvyšší v Maďarsku, Dánsku a na Novém Zélandu, Česká republika je na 4. místě (graf 14)<sup>(8)</sup>.

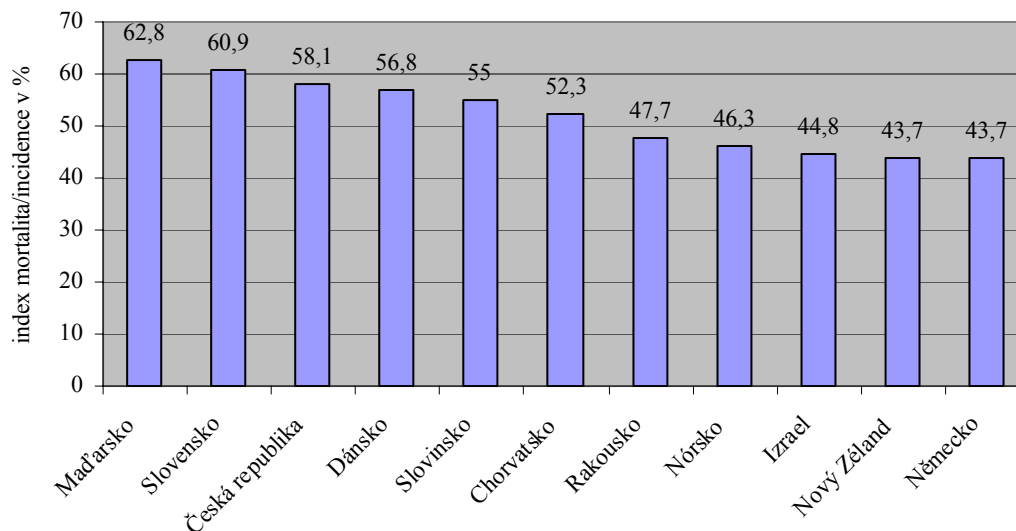
Graf 14: Standardizovaná incidence a mortalita kolorektálního karcinomu, ženy, 2002



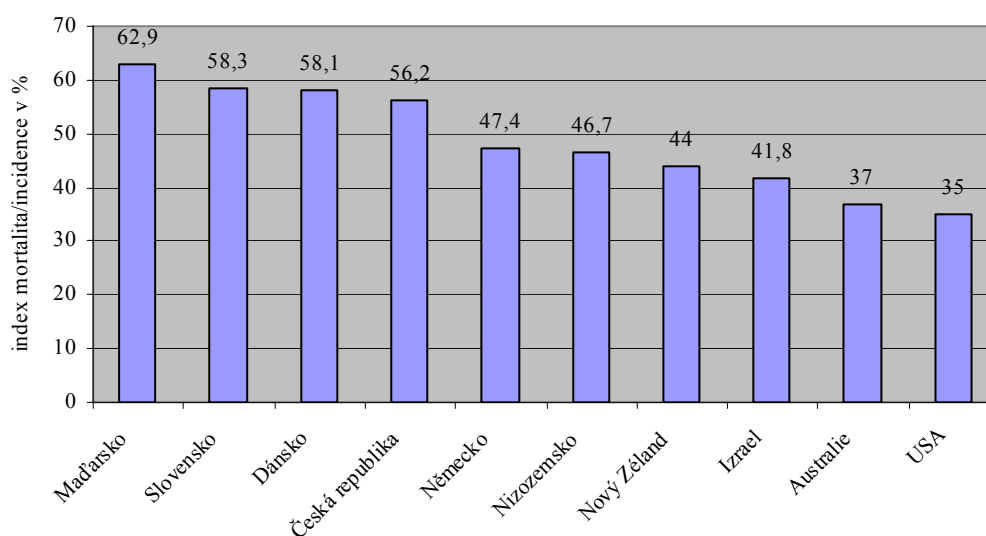
Index mortalita/incidence je celosvětově akceptovaný parametr v nádorové epidemiologii a vypovídá o závažnosti onemocnění, včasné diagnóze, terapii a prognóze

nádoru. Udává se v % a rozděluje novotvary do 3 skupin. Do 33% jsou nádory s velmi dobrou prognózou, do 66% s relativně dobrou prognózou a nad 66% nádory se špatnou prognózou.<sup>(12)</sup> Česká republika se podle tohoto kritéria zařadila do druhé skupiny, kde populace mužů dosáhla index 58,1% a ženská populace 56,2% (grafy 19, 20).<sup>(11)</sup>

Graf 15: Index mortalita/incidence kolorektálního karcinomu v %, muži, 2002



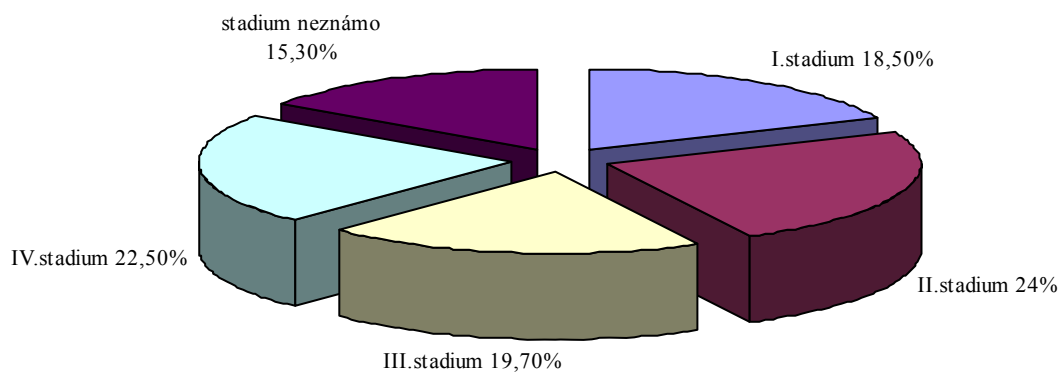
Graf 16: Index mortalita/incidence kolorektálního karcinomu v %, ženy, 2002



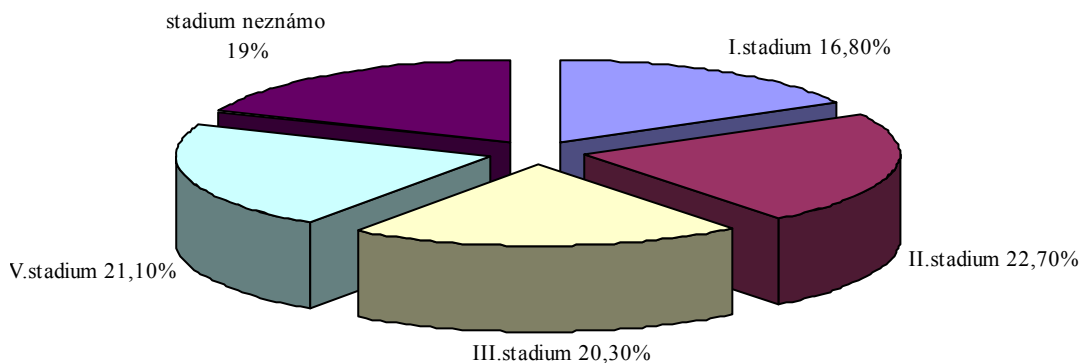
Údaje o záchytu kolorektálních karcinomů v jednotlivých stadiích dle TNM klasifikace ukazují, že 22,5% nádorů u mužů a 21,1% nádorů u žen je diagnostikováno ve IV. stadiu, v stadiu III je to 19,7% mužů a 20,3% žen<sup>(11)</sup> (graf 17 a 18).

Diagnóza kolorektálního karcinomu ve stadiu III a IV je pozdná, možnosti úspěšné terapie jsou omezené a 5-leté přežití je nízké. Důvodem pozdní diagnózy je nedostatečné uplatňování metod prevence a časné diagnostiky praktickými lékaři u bezpříznakových pacientů. Vyšetřování všech pacientů nad 50 let v ordinaci praktika jednoduchým Testem na okultní krvácení (TOKS) by umožnilo odhalení nádorů v časných stadiích (I. a II. stadium), které mají lepší prognózu a 5-leté přežití se pohybuje kolem 80-90%.

Graf 17: TNM stadium kolorektálního karcinomu v době stanovení diagnózy v ČR, muži, 2004



Graf 18: TNM stadium kolorektálního karcinomu v době stanovení diagnózy v ČR, ženy, 2004



## 3. Prevence

### 3.1 Primární prevence

Primární prevence se zaměřuje na to, jak předcházet vzniku onemocnění. Funguje jako celospolečenský program zaměřený na zlepšení kvality životního prostředí a změnu stravovacích návyků.

- **Strava s vysokým obsahem vlákniny**
- **Nízka spotřeba červeného masa** (viz rizikové faktory)
- **Pravidelná stolice**
- **Normální/ideální váha** – normální BMI (viz rizikové faktory)
- **Zákaz kouření** (viz rizikové faktory)
- **Úloha kyseliny retinové:** Při mutaci APC genu, který ovlivňuje růst a proliferaci epitelových buněk střevní sliznice, dochází také k poruše proměny vitamínu A- retinolu na kyselinu retinovou. Prokázalo se, že kyselina retinová je důležitým prvkem pro normální vývoj střevní sliznice. V pokusech na embryích akvarijních rybiček s porušeným APC genem, znamenala suplementace kyselinou retinovou vývoj normální neporušené sliznice. Když by se stejný účinek prokázal i u lidí, podávání retinoidů by znamenalo účinnou chemoprevenci kolorektálního karcinomu.<sup>(13)</sup>
- **Úloha vitamínu D:** Z analýzy studií publikovaných od roku 1966 do roku 2004 kolektiv vědců z university of California v San Diegu v USA vyvodil vztah mezi hladinou vitamínu D v séru a rizikem vzniku karcinomů. Zjistili, že užívání 25 mikrogramů vitamínu D denně (1000 IU) redukuje riziko vzniku KRCa o 50%. Ukázalo se, že větší riziko měli pacienti ze severu USA, kde je méně slunce a afroameričané, kterých před sluncem chrání bohatý kožní pigment. To vede k snížené syntéze vitamínu D v kůži.

Zatím sice nevíme jakým mechanismem se vitamin D účastní na snižování rizika KRCa, ale údaje o jeho účinnosti stojí za další zkoumání.<sup>(14)</sup>

- **Expozice UV:** Souvisí s úlohou vitaminu D, protože vlivem UV záření se tvoří aktivní vitamin D v kůži. Zatím není známo, jaké množství UV záření má ještě protektivní charakter vůči KRCa a jaké již zvyšuje riziko nádorů kůže<sup>(15)</sup>.
- **Úloha vitaminu C:** Dle retrospektivní studie z Mercy Catholic Medical Centre v Darby v Pensylvánii v USA, která hodnotila pacienty po kolonoskopii, se zjistilo, že pacienti užívající vitamin C v denní dávce 1000 mg, neměli žádné polypy v levé části tlustého střeva.<sup>(6)</sup>
- **Kalcium:** Užívání 1200mg kalcia denně po dobu 4 let by mohlo snížit tvorbu polypů ve tlustém střevě až o 19%. Tyto výsledky vyplynuly z Calcium Polyp Prevention Study (CPPS). Z další studie z Dartmouth Medical School v Hanoveru v New Hampshire by tento pozitivní efekt přetrvával dalších 5 let u 36% osob, které se účastnily studie. Dále se zjistilo, že pozitivní efekt kalcia se časem zmenšuje. Předpokládá se však, že kalcium zatím neznámým mechanismem tlumí dlouhodobé procesy, které vedou ke vzniku KRCa.<sup>(16)</sup>
- **L-tyroxin:** Analýza skupiny jedinců užívajících tyroxin 5 let z Technicon and Clalit Health Services national Cancer Control Center Haifa ukázala, že v porovnání s lidmi neužívajícími tyroxin měla tato skupina až o 54% nižší výsky KRCa. Tento rozdíl se projevil u všech lidí ze skupiny, ale nejvíce signifikantní byl u židovských žen nad 65 let a u pacientů narozených v Evropě a v Americe. Ochrana se týkala celého tlustého střeva a konečníku. Zatím není jisté, zda-li šlo o ochranný efekt samotného tyroxinu nebo efekt hypotyreózy, na kterou se lék užívá.<sup>(17)</sup>
- **Statiny:** Molekulárně-epidemiologická studie z let 1998 až 2004 z University of Michigan v USA ukázala, že užívání statinů po dobu 5 let bylo spojené se signifikantně sníženým rizikem KRCa. Za preventivní efekt můžou být odpovědny buď samotné statiny, které snižují hladinu cholesterolu v krvi, nebo je efekt sekundární v důsledku snížení hladiny cholesterolu.<sup>(18)</sup>



- **Aspirin:** Výzkum ze Stony Brook University v New Yorku v USA ukazuje, že nově syntetizovaný aspirin uvolňující NO, tzv. NO-ASA, je účinnější než běžný aspirin a nemá nežádoucí účinky. Při pokusech na tkáňových kulturách a potkanech se zjistilo, že NO-ASA je 100 až 1000 krát účinnější v tlumení růstu nádorových buněk kolorektálního karcinomu.<sup>(19)</sup>
- **Inhibitory COX-2 a NSPZL:** Analýza studií z University of Calgary v Kanadě ukazuje, že užívání selektivních inhibitorů COX-2 a NSPZL snižuje incidenci střevních adenomových polypů a NSPZL snižují i incidenci KRCa. Užívání těchto látek je však spojené s významným rizikem pro kardiovaskulární a gastrointestinální systém, proto zřejmě nebudou používány jako chemoprevence u jedinců s běžným rizikem.<sup>(20)</sup>
- **Metionin, folát, vitamin B6 a B12:** Tyto mikronutrienty se podílejí na metylaci, syntéze a reparaci DNA. Ukázalo se, že konzumace folátu a metioninu má ochranný vliv na sliznici před vznikem nádoru v rektu a konzumace vitamínu B6 a B12 ochraňuje jak sliznici rekta tak kolon.<sup>(6)</sup>
- **Selen, vitamin C a E:** Antioxidanty selen, vitamin C a E se podílejí na snížení rizika vzniku KRCa. Jejich užívání ochraňuje jak sliznici rekta tak celého tlustého střeva. Protektivní efekt selenu se projevil hlavně u lidí se sníženou hladinou selenu a u kuřáků.<sup>(6,21)</sup>
- **Užívání SSRI:** SSRI mohou inhibovat růst KRCa buď antopromoterovým nebo přímým cytotoxickým účinkem. Nutné jsou další studie pro zhodnocení ostatních vlivů, které by mohly ovlivnit výsledky.<sup>(22)</sup>
- **Cibule:** Tým vědců z Cornell University v New Yorku zjistil, že cibule by mohla mít výrazný protinádorový účinek, a to konkrétně flavonoidy a antioxidanty, které cibule obsahuje. Čím je cibule aromatictější, tím více účinných látek obsahuje a má větší antiproliferační efekt vůči nádorovým buňkám. Zatím není zjištěno, kolik cibule denně by mělo mít preventivní efekt.<sup>(23)</sup>
- **Mléko:** Dle meta-analýzy studií na kohortách z Evropy a Severní Ameriky, která byla provedena v Birmingham and Women's Hospital and Harvard Medical School v Bostone,

Massachusetts v USA, vyplývá, že pití mléka a mléčných výrobků redukuje riziko vzniku nádoru v distální části tlustého střeva a v konečníku. Pití 150g mléka denně by mělo mít preventivní efekt vůči vzniku KRCa.<sup>(24)</sup>

- **Jablka:** Ve French National Institute for Health and Medical Research ve Štrasburgu ve Francii se zjistilo, že polyfenoly nalezené ve slupce jablek můžou být dobrou prevencí vůči KRCa. Účinná je hlavně podskupina polyfenolů, která se jmenuje procyanidy, a ta inhibuje proliferaci nádorových buněk tlustého střeva. Jablko se tak může stát dostupnou chemoprevencí před KRCa.<sup>(25)</sup>

## 3.2 Sekundární prevence

Sekundární prevence spočívá ve včasném zjištění nádorového onemocnění, které zlepšuje léčebné možnosti a prognózu onemocnění. Existují možnosti, jak zjistit toto onemocnění ještě v době, kdy je pacient bez příznaků.

- depistáž - masový screening, aktivita telomerázy, sérologicky, enzymy ve stolici
- časná diagnostika - kolonoskopie
- profylaxe - endoskopická polypektomie
- dispenzarizace
- metody molekulární genetiky
  - genealogické metody - sestavení rodokmenu rodiny probanda, identifikace postižených osob a osob rizikových, určení typu dědičnosti a míry rizika onemocnění pro probanda a příbuzné
  - cytogenetika stanovení poruchy počtu a stavby chromozómů
  - molekulární genetiky - identifikace mutace genů u probanda a příbuzných, metody Southern blotting, polymerázová řetězová reakce (PCR), reverzní transkripce, sekvenování DNA.<sup>(26)</sup>

### 3.2.1 Program pro asymptomatické jedince nad 50 let

#### A/ Depistáž - masový screening

Depistážní program zaměřený na sekundární prevenci kolorektálního karcinomu je v ČR zaveden od 1.7.2000. Cílovou skupinou jsou asymptomatické jedinci staří 50 let a starší. U osob nad 75 let se doporučuje individuální přístup podle celkového zdravotního stavu a schopnosti absolvovat diagnostický program v případě pozitivního screeningového testu.

Vyšetření provádí praktický lékař 1x za 2 roky v rámci preventivní prohlídky, které je hrazeno zdravotní pojišťovnou. Provádí se standardizovaným testem na okultní krvácení (TOKS, Haemocult test). Vyšetřují se tři po sobě následující stolice.

TOKS je založen na tom, že většina kolorektálních karcinomů a adenomů větších než 1 cm ztrácí u asymptomatických jedinců intermitentně do stolice malé množství krve, které je detekovatelné testem na okultní krvácení.

Princip testu: Používá se filtračný papír impregnovaný roztokem guajacové pryskyřice. Natrávený hemoglobin ve stolici má pseudoperoxidázovou aktivitu a v přítomnosti alkoholového roztoku peroxidu vodíku katalyzuje proměnu redukované formy pryskyřice, která je bezbarvá, na modrou oxidovanou formu.

Test má několik výhod. Je to hlavně vysoká specifita, což je nezbytnou podmínkou masové depistáže. Je stabilní a standardizovaný, dává málo falešně pozitivních výsledků a dovoluje srovnání výsledků v jednotlivých národních programech. Z celkového počtu pozitivních TOKS lze zjistit následným diagnostickým programem (kolonoskopie) u 10-20% KR-CA, u 15-30% polypy, u 40-50% jiný zdroj krvácení. Při jednorázovém screeningu se odhalí v asymptomatické populaci přibližně 80-90% KR-CA a 50-60% adenomových polypů. Při opakovaném screeningu se počet odhalených lézí zvyšuje.

TOKS splňuje požadavky kladené na depistážní test definicí Světové zdravotnické organizace (WHO) a umožňuje masovou identifikaci nerozpoznané choroby u zdravě se cítících osob. Kolorektální karcinom a polypy zjištěné v rámci depistáže u osob s pozitivním TOKS byly do té doby asymptomatické a bylo by možné je prokázat - pokud by se TOKS neprováděl, pouze kompletním vyšetřením, tzn. včetně kolonoskopie všech osob sledované populace. Důležitým požadavkem tohoto depistážního programu je opakovaný každoroční screening.

U symptomatických jedinců má provádění testu na okultní krvácení odlišný význam – zde nemá žádnou preventivní výpovědní hodnotu, ale je jen jedním z vyšetření, která upřesňují podezření na postižení GIT.

U symptomatického pacienta nenahrazuje negativní výsledek HT provedení endoskopie. TOKS test je testem screeningovým nikoli diagnostickým.

Depistáž provádí praktický lékař v rámci své preventivní činnosti. Pacienta řádně poučí, vydá test a po vrácení testu odečte výsledek. Pacienta informuje o výsledku a v případě positivity testu ho zařadí do následného diagnostického programu, který je prováděn na příslušném gastroenterologickém pracovišti.

### **Při realizaci preventivního programu můžou nastat problémy:**

- 1) spolupráci pacientů** (kolem 50%),
- 2) úhradu vyšetření** (hrazen až odevzdaný test)
- 3) ovlivnění výsledku:**

Falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny požitím velkého množství syrového a tmavého masa, některých druhů ovoce a zeleniny (rostlinné peroxidázy- květák, brokolice, křen, ředkvičky, zelí, rajčata, okurky), nesteroidních antirevmatik a kyseliny acetylsalicylové nebo opožděnou či velmi rychlou detekcí (doporučuje se zpracovat test 1-3 dny po odběru posledního vzorku stolice). Při podezření na toto ovlivnění je nutno test opakovat nebo považovat test za pozitivní. Naopak nelze svádět pozitivitu testu na užívání preparátů železa.

Falešně negativní nález se může objevit při konzumaci většího množství kyseliny askorbové (kolem 10g/d) nebo v důsledku toho, že některé karcinomy a adenomy krvácejí intermitentně nebo v nedostatečné míře.

Důležitým požadavkem tohoto depistážního programu je proto opakovaný každoroční screening. Vyšetření Haemmocultem v rámci preventivních prohlídek je zatím hrazeno zdrav.pojišťovnami 1x za 2 roky .

**4) Prováděním testu** - je nutno dodržet požadavek 3 po sobě následujících stolic, přiměřeného množství nanášené stolice i včasného odevzdání lékaři – nejlépe do 24 hod. po jeho skončení.

**5) Hodnocení positivity** – jako pozitivní nutno hodnotit pozitivní alespoň jedno ze 3 testovacích setů, je-li zbarvení hraniční, je nutno jej hodnotit spíše jako pozitivní, event. test opakovat.

## **B/ Diagnostický program**

V případě positivity testu na okultní krvácení se provádí kolonoskopie nebo dvoukontrastní irigografie při nemožnosti provést kolonoskopii.

Každý pacient by měl být při preventivní prohlídce vyšetřen per rectum. V případě pozitivního nálezu by byl další vyšetřovací postup modifikován.

## **C/ Profylaxe**

Endoskopickou polypektomií se odstraní všechny zjištěné adenomové polypy.

Tato metoda spolu s dalším dlouhodobým pozorováním je významným faktorem, který dle dosavadních studií snižuje riziko KRCa o 76 až 90%.<sup>(26,27)</sup>

### **3.2.2 Program pro vysokorizikové skupiny obyvatel**

**Difuzní střevní polyposy (familiární adenomatosní polyposa, Turcottův syndrom, Gardnerův syndrom):**

-genetické poradenství, testování pro APC gen i u příbuzných, metody PCR, Southern blotting, reverzní transkripce

-ve věku 10 let kolonoskopie

-každoročně flexibilní sigmoidoskopie

-při zjištění difuzní polyposy totální kolektomie

**Syndrom hereditárního nepolyposního karcinomu (Lynch I, Lynch II):**

-sestavení rodokmenu a následná identifikace probanda na základě Amsterdamských kritérií.

Amsterdamská kritéria:

1/ alespoň tři příbuzní postižení histologicky verifikovaným KR-CA

2/ postižené mají být dvě po sobě následující generace

3/ věk výskytu alespoň u jednoho postiženého je nižší než 50 let.

I rodiny, které nesplňují všechny kritéria mohou být postiženy Lynchovým syndromem, proto je někdy vhodné sledovat i tyto rodiny. Metodou dispenzarizace je totální kolonoskopie. Test na okultní krvácení a flexibilní sigmoidoskopie jsou irelevantní.

-genetické poradenství a testování - mismatch repair geny

-od 20 let celková kolonoskopie každé 2 roky

-od 40 let celková kolonoskopie každoročně

### **Kolorektální karcinom u příbuzných 1.stupně (rodiče, děti, sourozenci)**

-od 40 let test na okultní krvácení ve stolici každoročně

-jedincům, u jejichž příbuzných 1. stupně byl diagnostikován KR-CA před 55. rokem věku nebo adenomový polyp před 60. rokem věku je třeba věnovat zvláštní pozornost

### **Přítomnost adenomových polypů**

-riziko maligního zvratu závisí od velikosti polypu, počtu polypů a stupně dysplazie

-vilózní polyp je nebezpečnější než tubulózní

-odstranění adenomových polypů metodou endoskopické polypektomie

-histopatologické vyšetření odstraněného polypu:

- typing (histologický typ tkáně) a grading (stupeň diferencovanosti )

-identifikace stopky a důkladné vyšetření této oblasti

-vyšetření bioptického materiálu v celém rozsahu, zaměření se na vztah nádorové tkáně k lamina muscularis mucosae

-po odstranění polypu > 1 cm nebo více polypů odstraněných endoskopicky kontrolní kolonoskopie za 3 roky a dále při normálním nálezu za 5 let

-u osob s větší pravděpodobností metachronního polypu, po odstranění více adenomů, po nálezu polypu při kontrolní kolonoskopii, u osob starších 60 let, hlavně u mužů kolonoskopie v intervalu 2 let

-po odstranění jednoho adenomu, po negativní kolonoskopické kontrole, u žen a osob mladších 60 let, kolonoskopie v intervalu 4 let

-po odstranění velkých přisedlých adenomů individuální postup: první kontrola za 6 týdnů k případnému odstranění zbytkového adenomu, další kontroly se stanoví individuálně (za 6 měsíců až 1 rok)

-po odstranění adenomu s intramukózním karcinomem kontrola spodiny po 6 týdnech a dále kontrolní kolonoskopie v ročním intervalu po dobu 5-6 let

-adenomy s invazivním karcinomem, které byly odstraněny polypektomií po zhodnocení Morsonových kritérií (diferencovaný nádor, bezpečná zóna 2-3 mm mezi nádorem a linií řezu, nepřítomnost invaze do krevních a lymfatických cév, individuální zhodnocení rizika radikálního chirurgického výkonu), vyžadují další kontroly: spodina se kontroluje po 6 týdnech, další kolonoskopie po 6 měsících v prvním roce a poté v ročním intervalu.

### **Stav po kurativní resekci KRCa**

-co nejdříve, nejpozději 6 měsíců po výkonu, kolonoskopie k vyloučení synchronních nádorů, pokud tak nebylo učiněno před operací

-po prvním negativním kolonoskopickém nálezem se doporučuje další kolonoskopie za 3 roky, pokud je i tato s negativním nálezem, další v intervalu 5 let

-po operaci karcinomu rekta v prvních dvou letech rektoskopie dle potřeb chirurga

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

- test na okultní krvácení každoročně bez závislosti na věku

### **Nespecifické střevní záněty:**

Colitis ulcerosa:

-zahájení kolonoskopického vyšetřování:

-8 let po začátku choroby u pacientů s pankolitidou

-15 let po začátku choroby u kolitidy omezené na levou část tračníku

-totální kolonoskopie každé 2 roky s odběrem vzorků sliznice ( etážové biopsie)

-histopatologické vyšetření biopsického materiálu, sledování přítomnosti dysplastických změn

Crohnova nemoc:

-kolonoskopická dispenzarizace je spojena s mnohými komplikacemi (stenózy, píštěle, deformace), proto její pravidelné provádění není obecně přijímáno

-zvýšená pozornost ve sledování by měla být věnována osobám, u kterých se choroba projevila v mladém věku (do 30 let)

Další společný postup:

-v případě nepřítomnosti dysplasie další totální kolonoskopie s etážovými biopsiemi (2 vzorky z každých 10 cm kolorekta) každé 2 roky

-při nálezem neurčitých dysplastických změn totální kolonoskopie každoročně

- v případě nálezu mírné dysplasie kolonoskopie za 6 měsíců
- jsou-li přítomny makroskopické změny (klkovitě uspořádaná sliznice, nadzdvížená ložiska nepravidelného tvaru, přisedlý polyp) doporučuje se zvážit kolektomii
- v případě nálezu těžké dysplasie, která byla potvrzena druhou kolonoskopií i souhlasným stanoviskem jiného patologa (tzv. druhé čtení bioptických vzorků) preventivní kolektomie<sup>(26,27)</sup>

### 3.2.3 Experimentální screeningové metody

**Stanovení aktivity telomerázy v séru:** Tuhle novou metodu zkoumali na Hospital Clinico Universitario ve Valencii ve Španělsku. Při porovnání sér u operačně zjištěných KRCa a sér zdravých kontrol zjistili, že sensitivita testu je 98% a specifita 64%. Aktivita telomerázy v séru by se tak mohla stát dobrým markrem přítomnosti KRCa v asymptomatickém stadiu, nebo by mohla sloužit na monitorování úspěšnosti terapie.<sup>(5)</sup>

**Sérologický screening:** Pro karcinomy je typické, že jejich DNA je poškozená na molekulární úrovni metylací, což je detekovatelné sérologicky. Skupina vědců z Prince Wales Hospital v Hong Kongu stanovila toto metylační poškození ne u jednoho, ale u víc genů. Dosáhli tak specifitu testu 90% a sensitivitu 57% (při stanovení metylace jednoho genu je to sensitivita jen 6 až 39%). Zjistili, že čím je nádor pokročilejší, tím je test sensitivnější.<sup>(28)</sup> Snahou autorů tohoto testu je zdokonalit metodu tak, aby byl test dostatečně sensitivní už v počátečních stadiích KRCa.

**Stanovení enzymu ve stolici:** V epitelových buňkách sliznice trávicího traktu se nachází enzym Tumor M2-pyruvát kináza (M2-PK). V případě vzniku karcinomu se enzym dostává mimo buňku a vylučuje se stolicí. V Univerzitní nemocnici v Giesseně v Německu zjistili, že aktivita M2-PK ve stolici je signifikantně vyšší v případě, že se jedná o karcinom tlustého střeva a že čím je karcinom pokročilejší, tím je hladina enzymu ve stolici vyšší.<sup>(29)</sup> Tato metoda by mohla mít význam také jako test na časný záchyt recidivy KRCa.



## ZÁVĚR

Kolorektální karcinom se stal v průběhu let jedním z nejčastějších nádorů a dlouhodobý trend úmrtnosti taky stoupá. V roce 2002 dosáhly hodnoty maxima a nádor se tak dostal na 2. místo v incidenci i mortalitě v porovnání s jinými nádory. Pozdní stanovení diagnózy znamená mnoho nádorů v pokročilých inoperabilních stádiích a vysokou mortalitu. Jednoznačný způsob jak zastavit tenhle narůstající trend a snížit smutné hodnoty vyplývající z epidemiologických studií se jeví v aplikaci metod primární a sekundární prevence.

Jelikož většina kolorektálních karcinomů je sporadických a vzniká po 50. roku věku, je velmi významné fungování dobrého screeningového programu právě u lidí této věkové kategorie. Od 1. července 2000 existuje v České Republice depistážní program právě pro tuto populaci. Je založený na testování okultního krvácení ve stolici (TOKS) a provádějí ho praktičtí lékaři u asymptomatických mužů a žen po 50. roku jako součást preventivní prohlídky. Vyšetření je hrazené zdravotní pojišťovnou a mělo by se opakovat každé 2 roky. Se zavedením tohoto screeningového programu může souviset také mírné snížení incidence a mortality v roce 2003 a 2004. Vyhodnocení dat z následujících let a sledování dlouhodobého trendu umožní zhodnotit zda šlo o náhodný pokles nebo o velmi časný pozitivní efekt depistážního programu. Symptomatictí jedinci nebo pacienti s pozitivním testem na okultní krvácení by měli být dále vyšetřováni dle diagnostického algoritmu na specializovaných pracovištích.

Praktický lékař má v programu prevence a časně diagnostiky kolorektálního karcinomu nezastoupitelnou úlohu. Měl by informovat své pacienty o závažnosti tohoto onemocnění, o jeho vysoké četnosti a úmrtnosti v České Republice, poučit je, že podstoupením Testu na okultní krvácení v době bez jakýchkoliv příznaků je možné diagnostikovat nádor v časných stádiích, kdy je léčitelný a jeho prognóza je dobrá. Praktik by měl pacientům vysvětlit, že tento jednoduchý test je neinvazivní, nebolestivý, ale velmi účinný v odhalování asymptomatických nádorů, je plně hrazený zdravotní pojišťovnou a na bezplatné vyšetření mají právo každé 2 roky. Vysvětlení významu preventivních prohlídek spojených s TOKS svým pacientům, opakované informování a poskytnutí propagačních materiálů by mělo být samozřejmostí. Důležité je do tohoto depistážního programu zapojit co nejvíc pacientů v populaci nad 50 let, vyšetření provádět pečlivě a pravidelně je opakovat. Jen

tak se může skutečně projevit pozitivní efekt programu ve snižující se incidenci a mortalitě kolorektálního karcinomu v České Republice.

Lékaři a jejich zdravotní sestry jsou pravidelně doškolováni na seminářích organizovaných Společností všeobecného lékařství, aby mohli svým pacientům podat správné informace, kvalitně vyhodnotit test na okultní krvácení a tak jim poskytnout nejlepší možnou preventivní péči. Spolupráce praktických lékařů, odborných lékařů, i nezdravotníků, věnujících se osvětě by mohlo vést ku zefektivnění a naplnění podstaty depistážního programu.

V provádění prevence není třeba podceňovat význam pacienta. Každý z nás by se měl zajímat o své zdraví a podniknout opatření vedoucí ke snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu. Ty nejjednodušší spočívají v omezení konzumace tuků, červeného masa, alkoholu, kouření a sedavého způsobu života. Zvýšený příjem vitaminů, dalších antioxidantů, zařazení pohybové aktivity a pravidelných preventivních prohlídek do života jsou to minimum co můžeme pro sebe udělat.

## SOUHRN

Kolorektální karcinom je novotvar z epiteliálních buněk sliznice tlustého střeva a rekta. Faktory, které mají vliv na jeho vznik rozdělujeme na faktory vysokorizikové a nízkorizikové. Symptomatologie kolorektálního karcinomu se různí v závislosti na lokalizaci, velikosti a rychlosti růstu nádorové masy. V léčbě má největší význam chirurgická léčba, buď jako kurativní nebo paliativní, uplatňuje se taky radioterapie a chemoterapie.

Nádor tlustého střeva a rekta je jeden z nejčastějších zhoubných nádorů. Po karcinomu plic a mléčné žlázy mu patří 3.místo v celkové četnosti nádorů ve světě, mužská populace je postižena víc než ženská. V České republice byl v roce 2002 kolorektální karcinom na 1.místě v četnosti zhoubných nádorů u mužů a v roce 2004 klesl na 2.místo za karcinom plic. U žen se drží na 2.místě v incidenci i mortalitě za karcinomem mléčné žlázy. Incidence i mortalita kolorektálního karcinomu má České republice v průběhu let stoupající trend. Maximální incidence a mortalita byla u mužů i žen dosažena v roce 2002, v dalších 2 letech byl pozorován mírný pokles. Stejný trend platí i pro ženskou populaci. V porovnání incidence kolorektálního karcinomu mužů mezi jednotlivými krajinami světa, dosáhla Česká republika v roce 2002 nejvyšších hodnot a umístila se tak na pomyslném 1. místě. V mortalitě mužů má ČR 2.místo. Dle indexu mortalita/incidence patří ČR do 2. skupiny s relativně dobrou prognózou.

Metody primární prevence u nádoru tlustého střeva jsou hlavně vhodná strava a zdravý životní styl. V sekundární prevenci se uplatňuje depistážní program pro asymptomatické jedince nad 50 let (TOKS) a preventivní program pro pacienty s vysokým rizikem vzniku karcinomu. Existují také zatím experimentální screeningové metody, které by mohly nabýt velkého významu v blízké budoucnosti.

V realizování primární a sekundární prevence je nejdůležitější úloha praktického lékaře, ale pro úspěšné fungování preventivního programu je důležitá spolupráce všech zdravotníků, laiků a hlavně samotného pacienta.

## SUMMARY

Colorectal carcinoma is an epithelial tumour from mucosal cells of colon and rectum. The factors, which may influence its genesis are divided into high-risk factors group and low-risk factors group. Symptomatology of colorectal carcinoma depends on localization, size and time of spreading tumorous mass. The most important part of therapy is surgery, curative or paliative, there is a certain importance of radiotherapy and chemotherapy, too.

The carcinoma of colon an rectum is one of the most frequent malignities. It is on the third position in men's world incidence, the population of men is more frequently affected then the population of women. In 2002 in Czech Republic was colorectal carcinoma in the first position in men's incidence of malignant tumours and in 2004 decreased to the second place. In the women's population, there is still in the second position in incidence and mortality . Both incidence and mortality of colorectal carcinoma in Czech Republic indicate increasing trend. Maximal incidence and mortality was in men's and women's population in 2002, in the following two years there was a moderate decline observed. There is the same trend for the women's population. Comparing the incidence of colorectal carcinoma among the men's populations in the countries of the World, Czech Republic reached in 2002 the highest rate and got the first position. In the men's mortality it has reached the second position. According to the mortality/incidence index, it belongs to the second group with the relative good prognosis.

The methods of primary prevention are mainly appropriate food and healthy lifestyle. In the secondary prevention there is the screening programme for the asymptomatic population older then 50 years (test for the occult bleeding) and the preventive plan for the patients in high risk of carcinoma. There are the experimental screening methods too, which can get more valuable in the future.

In the realization of primary and secondary prevention is the most important role of general practitioner, but for succesive preventive programme there is a need of cooperation of all specialists, non-specialists and mainly the patient.

## POUŽITÉ ZDROJE

1. KLENER, P. et al: *Vnitřní lékařství*, 2.vydání, Praha, Galén, 2001, s.501-504, ISBN 80-7262- 101
2. ČLS JEP: *Doporučené postupy pro praktické lékaře, Kolorektální karcinom - diagnostika a léčba* [online] 2001 [cit. 28-04-2007] dostupno na <http://www.cls.cz/dp/2001/r067.rtf>
3. LEWIN, M.H. et al: *Red Meat Enhances the Colonic Formation of the DNA Adduct O<sup>6</sup>-Carboxymethyl Guanine: Implications for Colorectal Cancer Risk* [online] *Cancer Research* 66, 1859-1865, February 1, 2006, American Association for Cancer Research [cit. 26-04-2007] dostupno na <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/66/3/1859>
4. GONZALES, C.A.: *Nutrition and cancer: the current epidemiological evidence*, Br J Nutr. 2006 Aug;96 Suppl 1:S42-5
5. *Abstracts Submitted for the 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology* The American Journal of Gastroenterology 99 (s10), S1–S335. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.001\_1.x
6. KUNE, G., WATSON, L.: *Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene*. Nutr Cancer. 2006;56(1):11-21
7. CIKRT, T.: *Proč právě Češi?*, Lékařské listy, 3/2004, s.12
8. GLOBOCAN 2002: *Summary table of cancer* [online],2002, [cit. 28-04-2007] dostupno na [www-dep.iarc.fr](http://www-dep.iarc.fr)
9. ÚZIS: *Novotvary 2004 v ČR* [online], ÚZIS Praha 2004, [cit. 28-04-2007] dostupno na [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)
10. ÚZIS : *Zhoubné nádory v roce 2004*[online], Aktuální informace č. 3, ÚZIS Praha 2004, [cit. 28-04-2007] dostupno na [www.uzis.cz](http://www.uzis.cz)
11. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČR: *Epidemiologické analýzy* [online], 2004,[cit. 28-04-2007] dostupno na [www.svod.cz](http://www.svod.cz)
12. ČELKO, A.M. : *Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu*. Bulletin HPB, 2005, 13: 40 – 44
13. JONES, D. et al: *Adenomatous Polyposis Coli Control of Retinoic Acid Biosynthesis Is Critical for Zebrafish Intestinal Development and Differentiation* J. Biol. Chem., Vol. 279, Issue 49, 51581-51589, December 3, 2004
14. GARLAND, C.F.et al: *The role of vitamin D in cancer prevention*.Am J Public Health. 2006 Feb;96(2):252-61. Epub 2005 Dec 27.

15. KRAUSE, R. et al: *UV radiation and cancer prevention: what is the evidence?* Anticancer Res. 2006 Jul-Aug;26(4A):2723-7
16. BARON, J. et al: *Calcium for Colon Cancer*, 96th Annual Meeting of the Association for Cancer Research 2005; Anaheim, California, USA: 16/20 April
17. RAUSHER, M.: *L-thyroxin treatment tied to lower colorectal cancer risk: study* [online] Reuters Health Last Updated: 2005-11-02 13:30:17 -0400 (Reuters Health), [cit. 23-04-2007] dostupno na <http://www.oncolink.com/resources/article.cfm?c=3&s=8&ss=23&id=12479&month=11&year=2005>
18. GRUBER, S.: *Method of reducing the risk of adverse cardiovascular (CV) events associated with the administration of pharmaceutical agents which favor CV events*[online], United States Patent 20070037797, Kind Code:A1,[cit. 24-04-2007] dostupno na <http://www.freepatentsonline.com/20070037797.html>
19. RENNERT, G.: *Prevention and early detection of colorectal cancer- new horizons*,; Recent Results Cancer Res. 2007;174:179-87
20. LEUNG W.: *Detection of Hypermethylated DNA or Cyclooxygenase-2 Messenger RNA in Fecal Samples of Patients With Colorectal Cancer or Polyps* ,The American Journal of Gastroenterology 102 (5), 1070–1076 doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01108.x
21. REID, M.E. et al: *Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of nutritional prevention of cancer trial*. Int J Cancer. 2006 Apr 1;118(7):1777-81
22. XU, W. et al: *Use of antidepressants and risk of colorectal cancer: a nested case-control study*, Lancet Oncol. 2006 Apr;7(4):301-8
23. LUCIER, G. et al: *Factors affecting onion consumption in the United States*. U S Dep Agric, Econ Res Serv, Veg Spec Situation Outlook, VGS-283. pp. 28-35.
24. HOLT, P.R. et al: *Modulation of Abnormal Colonic Epithelial Cell Proliferation and Differentiation by Low-Fat Dairy Foods, A Randomized Controlled Trial* JAMA. 1998;280:1074-1079
25. RAUL, F. et al: *Metabolic and signal transduction perturbations associated with cancer cell death triggered by apple polyphenols*. 2nd International Conference on Polyphenols and Health., Davis, CA, USA, 4-7 October 2005
26. ZAVORAL, M. a kol.: *Kolorektální karcinom, screening, diagnostika, léčba*. Česká a slovenská gastroenterologie. 54, 2, 2000, s.A11-19
27. ČESKÁ GASTROENTEROLOGICKÁ SPOLEČNOST: *Směrnice pro screening, diagnostiku a terapii kolorektálního karcinomu, Směrnice efektivní léčebně preventivní péče* [online] [cit. 28-4-2007] dostupno na [www.cgs-cls.cz](http://www.cgs-cls.cz)

28. LIEDO S. M. et al.: *Reverse transcriptase (hTERT) mRNA in patients with colorectal cancer*. *Colorectal Dis* 2004;6:236-242

29. HARDT, P.D.: *Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer* *Br J Cancer*. 2004 Aug 31;91(5):980-4