



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



II. interní klinika FNKV

Martin Moravec

**Kolorektální karcinom – možnosti
prevence a včasného záchytu**
*Colorectal cancer – ways to prevention and
early detection*

Diplomová práce

Praha, leden 2009

Autor práce: Martin Moravec

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Milan Kment, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **II. interní klinika FNKV**

Datum a rok obhajoby:

Prohlášení

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

V Praze dne 13.ledna 2009

Martin Moravec

Poděkování

Na úvod své práce bych rád poděkoval panu doc. MUDr. Milanu Kmentovi, CSc. za jeho pozitivní a inspirující přístup, se kterým se mi jako školitel při jejím psaní věnoval.

Další veliký dík patří mé rodině, která mě podporovala nejen při tomto úkolu, ale po celé mé studium a bez jejichž pomoci bych v něm nebyl úspěšný.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM – CHARAKTERIZACE	8
2. VZNIK KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	10
3. RIZIKOVÉ FAKTORY ROZVOJE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	11
3.1 Vnější rizikové faktory	11
3.2 Vnitřní rizikové faktory	14
4. MOŽNOSTI PRIMÁRNÍ PREVENCE	15
5. SEKUNDÁRNÍ PREVENCE – VÝZNAM SKRÍNINGU	16
6. SKRÍNINGOVÉ METODY – PŘEHLED	17
6.1. Dělení skrínigových metod	17
6.2. Skrínig na základě nálezů v krvi	18
6.3. Peroxidázové testy na okultní krvácení	18
6.4. Imunochemické testy na okultní krvácení	19
6.5. Detekce patologické DNA ve stolici	20
6.6. Dvojkontrastní irigografie	21
6.7. Flexibilní sigmoidoskopie	22
6.8. Optická koloskopie	22
6.9. Kolonografie pomocí CT	23
7. SKRÍNINGOVÉ METODY – OBECNÉ SROVNÁNÍ	25
8. SKRÍNINGOVÉ METODY – SROVNÁNÍ VYUŽITELNOSTI	26
8.1. Peroxidázové testy na okultní krvácení	26
8.2. Testy na okultní krvácení imunochemické	26
8.3. Detekce patologické DNA ve stolici	27
8.4. Dvojkontrastní irigografie	27
8.5. Flexibilní sigmoidoskopie	28
8.6. Optická koloskopie	29
8.7. Kolonografie pomocí CT	31
9. SKRÍNING V ČR – DOPORUČENÍ A REALITA	32
10. NÁRODNÍ DOPORUČENÍ VS. NÁRODNÍ KAMPAŇ	33
11. CESTY KE ZLEPŠENÍ PREVENCE A VČASNÉHO ZÁCHYTU	36
12. ZÁVĚR	38
13. SOUHRN	39
14. SUMMARY	40
15. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	41
16. SEZNAM PŘÍLOH	46
17. PŘÍLOHY	47

Úvod

Před časem jsem dostal příležitost blíže nahlédnout do práce jedné laboratoře AVČR. Jedním z předmětů tamního výzkumu byl kolorektální karcinom a rozpoznání patogenetických cest jeho vzniku. Když jsem si měl na začátku 5. ročníku vybrat téma své diplomové práce, zdálo se mi výhodné vybrat si nějaké související právě s tímto karcinomem. Její preventivní zaměření pak souvisí především s celým konceptem našich diplomových prací, které jsou součástí státní závěrečné práce z preventivního lékařství.

Kolorektální karcinom je typické civilizační onemocnění. Jeho incidence je významně vyšší v naší západní, bohaté euroamerické populaci než v chudých zemích třetího světa a významně souvisí s naším životním stylem. V počtu nových onemocnění za rok vzhledem k celkovému počtu obyvatel ČR je naše země na prvním místě světových statistik. To je alarmující a vzhledem k velikému potenciálu primární prevence (úpravy životního stylu) i prevence sekundární (včasném záchytu onemocnění v kurabilním stádiu vhodným skríníngem populace) se toto téma stává poměrně významné.

Ve své práci jsem se úvodem pokusil uvést do problematiky tohoto onemocnění, do znalostí o jeho vzniku a rizikových faktorech. Tím jsem se postupně dostal k prvnímu vytčenému tématu a sice k možnostem primární prevence. Význam sekundární prevence spočívá především v tom, že jedinou kurativou kolorektálního karcinomu je jeho radikální resekce. Ta je přitom u symptomatických nemocných možná pouze zhruba v jedné třetině případů. Naopak při záchytu onemocnění v jeho asymptomatickém stádiu, resp. jemu předcházejících lézí, je pravděpodobnost vyléčení, resp. zabránění rozvoje podstatně vyšší. Ve druhé části textu jsem se proto věnoval existujícím možnostem jeho skríníngu - jednotlivým metodám, jejich účinnosti, národnímu doporučení a faktorech, které na správné provádění skríníngu mají vliv.

Musím hned na úvod ale uvést, že asi 20% kolorektálního karcinomu vzniká na podkladě nějakého prokarcinomového syndromu, např. familiární adenomatózní polypózy, Turcotova, Peutz-Jeghersova, Lynchova syndrom a dalších, vzácnějších. Ze zbylých 80% tzv. sporadických karcinomů vzniká dále

část v souvislosti se specifickým střevním zánětem – ulcerózní kolitidou či Crohnovou chorobou s postižením v této lokalizaci. Taktika dispenzarizace těchto osob a prevence rozvoje nádoru tlustého střeva a konečníku se u nich významně liší oproti běžné populaci a je nad rámec této práce jejich bližší představování.

1. Kolorektální karcinom – charakterizace

Kolorektální karcinom (colorectal cancer, CRC) je nejčastějším maligním nádorem na světě a to nejen v incidenci, ale i v příčině úmrtí na malignitu. U nás je druhým nejčastějším zhoubným nádorem (prvním je bronchogenní karcinom), ale celosvětově jsme národem, ve kterém se vyskytuje nejčastěji. Přitom jeho incidence za poslední desetiletí značně stoupá. V roce 1985 byl počet nově zjištěných CRC na území dnešní ČR 4935 a v roce 2004 již 7961. Tento vzestup počtu ročně diagnostikovaných CRC je přitom možný pozorovat již od padesátých let, nárůst od roku 1960 do současnosti se udává asi trojnásobný (3).

Mortalita je přitom v současnosti o něco vyšší než poloviční – 4556 (v roce 1985 byla 3807) (22). Tento relativní pokles úmrtnosti vzhledem k počtu nově diagnostikovaných osob je dáván do souvislosti s včasnou diagnostikou, neboť jedinou skutečnou kurativou je doposud radikální resekce. Ta je možná pouze u asi jedné třetiny již symptomatických nemocných (viz dále) oproti mnohem většímu množství dosud klinicky němých nemocných (7).

Symptomy CRC se liší podle lokalizace nádoru. Pokud se nachází v céku, které je poměrně prostorné a kde stolice je ještě tekutá, bývají příznaky obstrukce až značně pozdními. Zato dochází k postupné anemizaci, ať již manifestní enteroragií nebo častěji nepozorovanými ztrátami krve. Pokud je přítomen v kolon descendens či sigmoideu, které jsou znatelně užší a kde stolice již bývá formována, je obstrukce časnějším symptomem. Té předchází období, kdy nemocný trpí obstipacemi až ileózními stavby, které bývají po určitém čase střídány průjmy přinášejícími úlevu – jsou způsobeny bakteriální kolikvaci zadržené stolice. Proto takovýto stereotyp vyprazdňování, zvláště pokud se objevil v relativně nedávném čase, je z CRC podezřelý. Tumor v rektální ampule, která je prostorná, se spíše než obstipací projeví tzv. rektálním syndromem, tedy bolestivým nutkáním na stolicu i přes její nepřítomnost. Toto nucení pak bývá následováno defekací krvavého hleny či enteroragií. Kromě toho bývají obecné příznaky malignit jako je únava, slabost, hubnutí a při již pokročilém onemocnění tračníku může být nádor hmatný přes stěnu břišní. Typickými místy metastazování jsou játra a plíce.

50-70% CRC (1,2,3) je lokalizováno v oblasti rektosigmoidea (viz příloha 3), v 10% je dokonce v dosahu palpujícího prstu při per rektum vyšetření (ukazuje jeho přínosnost a nutnost provádění). Asi ve 2-5% případů se vyskytuje synchronní CRC, tedy další karcinom na jiném místě kolorekta (2), a proto je třeba v případě této diagnózy je celé dovyšetřit koloskopií či irigoskopií.

K posouzení pokročilosti onemocnění slouží tzv. stagingové systémy a vzhledem k prognostickému významu včasného zachytu CRC je na místě se u nich krátce zastavit.

Jsou založeny na histopatologickém obraze resekátu a stanovují se tedy postoperačně. Nejstarší takový systém, stále používaný, je dle Dukese (A-D). Hlavním systémem pak v současné době je klasifikace TNM odvozeném od slov: tumor (nádor), nodus lymphaticus (lymfatická uzlina) a metastasis (metastáza). Při něm se posuzuje číslem stupeň postižení každé z těchto etází rozvoje nádoru, tedy primární ložisko, spádové lymfatické uzliny a přítomnost vzdálených metastáz. Třetím systémem je hodnocení stádií podle UICC (Union Internationale Contre le Cancer, 1–4) (blíže viz příloha 1 a 2).

U stádia I dle UICC se udává pětileté přežití asi u 80% nemocných. U stádia II u 60%, u stádia III však již jen u 30% a u stádia IV u pouhých 5% (2). Jako další prognostický faktor se uvádí přítomnost tzv. reziduálního nádoru, tedy situaci, kdy víme, že resekce neobsáhla celou nádorovou masu. U radikální resekce je pětileté přežití asi 57%, u neradikální pak asi 5% a to bez ohledu na velikost rezidua (tzn. třeba i mikroskopického) (2). Kromě toho bývají prognosticky nepříznivější i některé konkrétní histologické typy nádoru, např. mucinózní, považovaný za primárně invazivnější.

Většina uvedeného ukazuje, že velikou cenu má snaha zachytit CRC v co nejranějším stádiu, kdy jsou šance na dlouhodobé přežití nejvyšší. Ačkoli se v posledních letech rozvinula chemoterapie CRC, stále za jediné skutečně kurativní řešení je považována radikální resekce tumoru.

Varovné přitom je, že 45-47% nemocných je diagnostikováno až ve stádiu III nebo IV dle UICC (2), tedy v době z hlediska kurativy značně nepříznivé.

2. Vznik kolorektálního karcinomu

Obecně souvisí každý nádor s poškozením, změnou genetické informace v jedné buňce (méně často, u vícečetných nádorů, v několika), která ztratí regulační mechanismy bránící nekontrolovanému množení, včetně omezenosti počtu dělení (buňka se stává tzv. immortalizovanou). Též většinou dochází ke změně ve smyslu nadměrné stimulace k dělení. To vše pak bývá následováno získanou schopností pronikat do okolí a ztrátou závislosti na matrix původní tkáně - tedy umožněním nidace v jiném prostředí, zakládání metastáz. Z jedné immortalizované buňky (někdy je zdrojem buňka kmenová mající schopnost neomezeně se množit přirozeně, neboť slouží jako fyziologický zdroj obnovy buněk té které tkáně) se tak postupně stává množství buněk dceřiných, které v průběhu času akvírují další změny genomu způsobující vyšší mitotickou aktivitu, menší závislost na kontrolních mechanismech organismu, místní šíření a metastazování. O genetických cestách vzniku a rozvoje CRC máme již rozsáhlé znalosti, ale jejich bližší uvádění je nad rámec této práce.

Výše uvedený obecný proces geneze nádorového onemocnění platí i pro CRC. 98% z nich pak představuje adenokarcinom vycházející z buňky sliznice tlustého střeva, z kolonocyty. Především on je středem preventivní úsilí, ať již primárního nebo sekundárního (mezi další nádory kolorekta patří lymfomy, kaposiho sarkom, karcinoid a extrémně vzácně ještě další vycházející z jiné prekurzorové buňky – jim tento text věnován není).

Postupná změna genomu v epitelu kolorekta má i svůj obraz morfologický. Mezi normální sliznicí tlustého střeva se nejprve objeví ložisko strukturálně a cytologicky odchylného epitelu - tzv. aberantní kryptový fokus. Ten lze rozpoznat při tzv. high resolution koloskopii, což je metoda založená na moderním koloskopickém přístroji umožňujícím větší přiblížení endoskopického obrazu (použití je zatím převážně experimentální). Z tohoto ložiska se následně vyvíjí benigní nádor, adenom, s různým histologickým typem dysplázie od lehké, přes střední až po těžkou. Ten může mít vzhled stopkatého či přisedlého polypu, nebo může být zcela plochý. Dalším stupněm je už karcinom in situ, tedy takový, který ještě neprorůstá bazální membránu epitelu, později invazivní karcinom a nakonec metastázující karcinom (viz příloha 4 a 5).

Riziko malignizace adenomu je závislé na různých faktorech. Pro klinickou praxi je velmi významným velikost adenomatózního polypu. U těch <5mm je riziko asi 0,5%, u 5-10mm asi 2%, u 10-20mm kolem 10% a u >20 mm asi 40% (3). Dalším je histologická skladba adenomu posuzovaná při postpolypektomickém vyšetření. Riziko je nejnižší u tubulárního adenomu (5%, vykazuje malé) a s přibývajícím vilózním složkou roste (u vilózního je asi 40%) (3). Vilózní adenomy bývají často přisedlé či ploché, naopak tubulární většinou stopkaté.

Cesta adenom → karcinom je prokázána a většina CRC vzniká z adenomů (2,3,19). Má se za to, že průměrná doba od iniciální nádorové změny až po invazivní karcinom je 5-10 let, kratší u hereditárních syndromů, delší u sporadických karcinomů (3). Proto část metod určených pro skríníng CRC je zaměřena již na záchyt adenomů, čímž prokazatelně snižuje incidenci tohoto karcinomu (viz dále).

Adenom má nejčastěji vzhled polypu, což je morfologický pojem charakterizující místo vystouplé sliznice. Avšak ne všechny polypy jsou adenomové (těch je asi 66%), či dokonce maligní. Je velká část polypů hyperplastických a pozánětlivých a ty samy o sobě riziko nenesou. Existují i jiné druhy polypů, např. hamartogenní u Peutz-Jeghersova syndromu, které však potenciál malignizace mají.

3. Rizikové faktory rozvoje kolorektálního karcinomu

3.1 Vnější rizikové faktory

Mezi vnější rizikové faktory obecně patří takové, které mají potenciál změnit genetickou výbavu kolonocyty. Avšak mezi typické pro tento karcinom patří ty, u nichž mechanismus jejich působení s jistotou neznáme.

Jedním z nich je nadbytek tuků v potravě. Samotné tuky přitom karcinogenní nejsou. Uvažuje se ale o tom, že karcinogenem v této souvislosti jsou žlučové kyseliny uvolňující se při jejich trávení a sice ne v přirozené podobě, ale natrávené činností střevních bakterií. Tyto tzv. sekundární žlučové kyseliny jsou totiž prokázanými karcinogeny.

Dalším faktorem souvisejícím s příjmem tuků je jejich nevhodná tepelná úprava – smažení, pečení, grilování – při které vznikají různé oxidované formy mastných kyselin, mono- a polycyklické aromatické látky a jiné sloučeniny s prokázaným karcinogenním účinkem. Zvláště náchylné k tepelnému poškození jsou nenasycené mastné kyseliny, neboť dvojná vazba je jejich „locus minoris resistencie“. Je proto mnohem lepší ke smažení a jinému podobnému účelu využít např. sádlo obsahující nasycené mastné kyseliny. Obecně platí, že bezpečnější je příprava delší a při nižších teplotách (do 160°C), než krátká při vysokých teplotách.

Mechanismy jejich působení jsou pravděpodobně ještě pestřejší. Negativní dopad, když se nepřihlíží k tepelné úpravě, pak mají především živočišné, nenasycené mastné kyseliny. Avšak konzumace ryb obsahujících velké množství nenasycených ω -3 mastných kyselin má naopak protektivní účinek. Mastné kyseliny rostlinného původu pak buď rizikové nejsou a nebo jsou rovněž protektivní. Výjimkou je ale např. palmojádrový, palmový a kokosový olej, které svým obsahem nasycených mastných kyselin mají charakter živočišných tuků.

Vliv příjmu tuků na incidenci CRC byla mnohokrát a přesvědčivě zdokumentován (3,2,1).

Vysoká konzumace červeného masa je rovněž spojena s vyšším výskytem CRC. Pravděpodobným mechanismem je zde přítomnost různých heterocyklických aminů vznikajících opět při tepelné úpravě. Kamenem úrazu je, že tyto aromatické látky (podobně jako ty vznikající z tuků) jsou zodpovědné za příjemnou chuť pečených, smažených a podobně upravených pokrmů. Bezpečným způsobem přípravy masa je vaření.

Prokázaný negativní dopad na incidenci CRC má i samotný nadměrný energetický příjem. Naopak ochranným faktorem je pravidelná fyzická aktivita (3).

Mezi nejvýznamnější ochranné faktory potom patří dostatek vlákniny v potravě a to především té fermentabilní. Protektivní účinek je komplexní, každá z jejích složek (pektin, hemipektin, celulóza apod.) se na něm podílí svým způsobem, ale především podle stupně své digestibility. Celkový vliv se u

jednotlivých druhů vlákniny vzhledem k rozdílnému zastoupení jednotlivých složek i významně liší.

Produktem střevní digesce fermentabilní vlákniny jsou tzv. mastné kyseliny s krátkým řetězcem (sloužícím mj. jako zdroj energie pro kolonocyty), kterým se přisuzuje antikarcinogenní působení. Dalším mechanismem pak je navázání a tím inaktivace kancerogenů, včetně zmiňovaných sekundárních žlučových kyselin. Diskutovaným účinkem je celkové zkrácení doby pasáže stolice a tím i kratší kontakt kancerogenů se střevní sliznicí. Možné jsou i další účinky – změna pH s dopadem na ionizaci žlučových kyselin i na bakteriální flóru.

Ochranný účinek pravděpodobně mají i vitamíny A, C a E a zřejmě i selen, které mají antioxidační působení – tedy schopnost inaktivovat mutageně se chovající radikály. Vápník zase svou schopností vázat se na sekundární žlučové kyseliny a inaktivovat je. Ovšem vápník má zdá se i přímý inhibiční vliv na proliferaci kolonocytů a jejich kancerogenezi.

Kouření má prokázaný vliv na rozvoj CRC, především v oblasti konečnicku, i když jejich asociace není tak vysoká jako u typických tumorů „z kouření“. Vysoký výskyt rektálního karcinomu je pak pozorován u konzumentů piva a zde je dáván do souvislosti s přítomností plísní v pivním sladu.

Obecně je CRC typickou civilizační chorobou. Je veliký rozdíl v jeho četnosti v rozvinutém a ekonomicky bohatém euroamerickém prostoru a chudými částmi světa. V Indii byla roční incidence v 80. letech 1-5/100 000 obyvatel, v Nigérii 1,3/100 000 obyvatel. V USA, Kanadě, Evropě a Austrálii se pohybovala od 25 až po více než 50/100 000 obyvatel a doposud vykazuje stoupající tendenci(3). Ačkoli se skutečnost v zemích jako je zmiňovaná Indie či Nigérie může trochu lišit vzhledem k obtížnosti získání úplných dat, opakované studie přinášejí stále obdobné hodnoty (3). Příčiny jsou jasné z dietních rizikových a protektivních faktorů, které se liší mezi těmito krajinami jak kvantitativně, tak i kvalitativně.

3.2 Vnitřní rizikové faktory

Kromě uvedených rizikových faktorů zjednodušeně označených jako vnější jsou i faktory vnitřní, související s genetickou výbavou jedince a jeho vnitřním prostředím.

Vyšší riziko CRC mají předně nemocní s některým s karcinomy spojeným syndromem, vyjmenovaným v úvodu (familiární adenomatózní polypóza apod.). Mezi stavy, kdy je riziko zvýšené, patří také déle trvající ulcerózní kolitida (především pankolitida) a Crohnova choroba s postižením tračníku. To jsou choroby získané během života a kancerogenní je zde dlouhotrvající působení zánětu.

Rovněž CRC v rodinné anamnéze ukazuje zvýšenou dispoziční pro rozvoj onemocnění, zvláště, onemocněl-li příbuzný v mladším věku, jednalo-li se o příbuzného 1. stupně (rodič, sourozenec, dítě) či vyskytl-li se u více příbuzných. Může se přitom jednat o dosud nerozpoznaný Lynchův syndrom (uvedl jsem ho mezi syndromy s vysokým rizikem kolorektálního karcinomu), který není provázen mnohočetnými polypy. U něj je běžný výskyt CRC již kolem 40. roku života a je třeba na něj pamatovat. Dá se diagnostikovat pomocí genetických testů (více viz jinde). Může jít ale o jinou genetickou dispoziční, nemající své konkrétní pojmenování. Vyšší riziko CRC pak mají např. i osoby s mamárním, ovariálním či endometriálním karcinomem v osobní anamnéze. Ty totiž mohou být spojeny s vrozeným defektem některého antionkogenu významného i v genezi CRC. Výskyt kolorektálního karcinomu v rodině může ovšem být i v souvislosti s navyklým rizikovým životním stylem a způsobem stravování.

Zvýšené nebezpečí rozvoje CRC nesou také ti, u kterých byl v minulosti nalezen adenomový polyp.

Osoby po radikální resekci CRC mají riziko místní recidivy asi 20-30%(2).

Všechny tyto osoby se řadí mezi skupinu s vyšším rizikem rozvoje CRC a pro jejich dispenzarizaci platí trochu jiná pravidla než pro lidi bez takovýchto rizik.

4. Možnosti primárního prevence

Zcela na místě jsou zásady zdravé výživy s přihlédnutím k výše zmíněným rizikovým a protektivním faktorům. Zde leží veliký potenciál, ovšem edukace a motivace populace jsou úkolem nelehkým. Vedle snah zaměřených tímto směrem existuje i úsilí jiné a sice hledání nějaké preventivní látky, resp. medikace.

Byl např. pozorován menší výskyt CRC mezi osobami léčícími se s artrózami a přišlo se na to, že protektivní vliv má terapie nesteroidními antirevmatiky (anglicky non-steroid antiinflammatory drugs, NSAID)(3,1). Je známo jejich působení pomocí inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX), která je přítomná v krevních destičkách, zánětlivých buňkách i např. ve sliznici gastrointestinálního traktu.

Vyšší koncentrace COX byla zjištěna i v buňkách CRC oproti zdravým kolonocytům a to především COX-2 (tedy té, která je zvýšeně exprimována při různých patologických stavech – zjednodušeně řečeno). COX je producentem prostaglandinů, které zde působí pravděpodobně kancerogeně a to tvorbou kyslíkových radikálů, indukci proliferace, oxidací jiných látek s karcinogenním potenciálem a snad ještě jinými mechanismy a zdá se, že patologické exprimování COX-2 bývá často přítomno od samého počátku vývoje neoplázie.

Aspirin je jediný ze skupiny NSAID, který COX inhibuje ireverzibilně (biologická aktivita tohoto enzymu je asi 7dní) a jeho podávání v pokusech vedlo skutečně k inhibici experimentální indukce CRC u zvířat a dokonce i progresu již přítomných premaligních lézí (3). Zdá se však, že působí ještě jinými mechanismy, ne zcela jasnými (např. vlivem na indukci apoptózy).

Ještě větší překvapení přinesl sulindac, další z této skupiny léčiv. U něj byla zjištěna nejen suprese experimentální indukce CRC na zvířatech, ale i zastavení růstu již přítomných tumorů u zvířat (3). U nemocných familiární adenomatózní polypózou, při které bývají kolem 20 let přítomny ve střevě stovky, ale i přes tisíc adenomatózních polypů, jeho podávání vedlo dokonce k regresi přítomných adenomů (3). I když tento efekt nebyl trvalý, konečný stav adenomů byl významně nižší než před začátkem studie. I zde se zdá velmi pravděpodobné, že mechanismus působení sulindacu není pouze cestou inhibice COX.

I jiná terapeutika ze skupiny NSAID ukázala účinnost z hlediska suprese karcinogeneze kolonocytů. Otázkou zůstává, zda by se vyplatilo podávat některý z těchto léků jakožto prevenci dlouhodobě. Mají totiž četné a významné nežádoucí účinky od antiagregačního (krvácení do trávicího traktu, při úrazech), přes vliv na vznik gastroduodenálních vředů až např. po určité „zaslepení“ bolesti u poranění a následné nevědomé traumatizaci. Existují léky ze skupiny selektivních COX-2 inhibitorů (coxiby), které většinu těchto nežádoucích účinků nemají – neinhibují totiž COX-1 zodpovědnou za „bazální provoz“ organismu. Avšak mají zase jiné nežádoucí účinky, kvůli kterým nejsou vhodné k dlouhodobému podávání (např. vyšší výskyt infarktu myokardu). Preventivní podávání NSAID, především aspirinu či sulindacu, je nyní diskutovanou otázkou.

Dalším chemoprotektivem se pak jeví být kalcium. Nejen že vazbou na žlučové kyseliny je inaktivuje, ale zdá se, že má i jiné ochranné účinky. Působí pozitivně na integritu membrán, buněčnou diferenciaci i apoptózu. Tyto regulační vlastnosti však ztrácí v okamžiku neoplastické transformace (3,4). Pro klinickou praxi se nyní uvažuje o kombinaci kalcia s některým lékem ze skupiny NSAID.

Pozitivní je pravděpodobně i dostatečný příjem antioxidantů – vitamínu A, C a E a selenu. Ideální je však jejich příjem v přirozené podobě a ne jako součást tabletových doplňků stravy.

Celý problém CRC je ale značně spojen s naším nezdravým způsobem života (majícím vztah i k rozvoji jiných civilizačních onemocnění než jen CRC) a řešení by mělo ležet v jeho nápravě. Vývoj nějaké látky ve smyslu preventivní medikace či doplňku stravy (ač nejsem proti němu) sice může riziko snížit, ale je rovněž možné, že mnohým poslouží jako jakési alibi pro pokračování v navykklých stravovacích a životních zvyklostech. Pro mnoho lidí západního světa je totiž mnohem pohodlnější a přijatelnější spolknout navíc nějakou pilulku, než se omezit a upravit stravování i nevhodný životní styl.

5. Sekundární prevence – význam skríningu

Časný záchyt nádorového onemocnění poskytuje obecně nejlepší možnosti pro terapeutický zásah. Avšak u některých nádorů dochází poměrně záhy k šíření maligních buněk a kurativní zásah se pak již většinou nezdaří. Mezi takové patří i

poměrně rozšířené druhy rakoviny jako např. bronchogenní karcinom, karcinom pankreatu, maligní melanom a jiné. U CRC je však období, po které je pravděpodobná kurabilita, delší (průměrná doba jeho vývoje je až 10 let (3)) a tedy je zcela na místě úsilí o detekci nádoru v tomto stádiu. Potvrzení přináší i prognostická data uvedená v úvodní kapitole této práce a sice vztah pětiletého přežití ke stadiu nádoru v době diagnózy. To ukazuje, že snaha o časný záchyt CRC má veliké opodstatnění, zvláště s přihlédnutím k jeho četnosti.

V textu své práce se zaměřím na možnosti skríningu v běžné populaci se středním rizikem rozvoje CRC – to jsou osoby nad 50 let včetně bez vyjmenovaných rizikových faktorů (viz kap. 9.). Věk 50 let je daný faktem, že tehdy incidence CRC začíná významně narůstat (3,7). Jim jsou určena různá doporučení odborných společností i národní kampaně. Osobám s vyšším rizikem jsou určena jiná doporučení a postupy, které v tomto textu uvedeny nejsou.

6. Skrínigové metody - přehled

6.1. Dělení skrínigových metod

Existují dva základní přístupy pro skrínig CRC. První se snaží detekovat nějaký pro CRC dostatečně senzitivní i specifický marker a to především ve stolici. Hledají se ale i jinde, např. v krvi. Druhý představují různé zobrazovací metody, které umožňují vizualizaci střeva a jeho lumen a tedy přímé odhalení případného nádoru či polypu jako jeho možného prekursoru.

V prvním případě se hledá marker, který by byl dostatečně senzitivní a přitom specifický pro tuto diagnózu. Vysoká senzitivita je nezbytná, pokud má být skrínig na něm založený účinný. Specifická zase nezbytná, protože falešně pozitivní výsledky přináší nutnost následného koloskopického (především) dovyšetření a jejich neúměrný počet by celý skrínigový program mohl zahltit a paralyzovat. Dalším důležitým kritériem je cena metody a rovněž její akceptovatelnost pro pacienty i zdravotníky. Lidé a ani zdravotnický personál nemají například příliš rádi manipulaci se stolicí. Pravdou je, že zatím žádný marker není ze všech těchto hledisek zcela uspokojivý.

6.2. Skríníng na základě nálezů v krvi

Mezi markery zjistitelné v krvi patří na první místo carcinoembryonální antigen (CEA) a na druhé CA 19-9. Jsou to molekuly zjistitelné relativně drahými sérologickými metodami, které bývají ve vyšší míře u CRC přítomné. Jejich množství je však značně závislé na stádiu choroby a u mnohých nemocných zvýšené nejsou. Senzitivita na nich založeném testu je proto příliš nízká a pro skríníng asymptomatické populace zcela nedostatečná. Mají však své místo při sledování aktivity, resp. relapsu onemocnění – o tom však jinde.

6.3. Peroxidázové testy na okultní krvácení

Nezákladnějším a také nejpoužívanějším markerem je krev ve stolici. Vychází se ze skutečnosti, že mnoho CRC a i část polypózních adenomů do střeva krvácí. Je ale pravda, že jde o jev intermitentní a ne u každého CRC a ještě méně adenomu přítomný. Kromě zřejmého rizika falešně negativního výsledku je zde pak i častý výsledek falešně pozitivní při různých nenádorových gastrointestinálních afekcích (např. angiodyspláziích, erozivní gastritidě, hemeroidech apod.).

Jako první tuto metodu pro skríníng CRC použil v r.1971 D. H. Greigor, který pro detekci krve ve vzorku stolice použil guajakovou pryskyřici (3). Princip této metody se nezměnil doposud, i když se vyvinuly pro pacienty i lékaře snadno obslužné sety. Spočívá v přeměně bezbarvé redukované formy guajakové pryskyřice na modrou oxydovanou formu. Substrátem obsahujícím kyslík, který je na pryskyřici přenášen, je peroxid vodíku a enzymatickou aktivitu (peroxidázovou) pro tento přenos má právě hem či z něj uvolněné železo. Pozitivní výsledek tohoto testu (guaiac based Fecal Occult Blood Test, gFOBT) tedy znamená přítomnost peroxidázové aktivity ve stolici (viz příloha 11).

S tím souvisí nevýhody této metody. Hem může pocházet i z různých nenádorových afekcí a z lokalizace od dásní až po anus. Svůj původ může mít rovněž v potravě, především v červeném masu. Jako peroxidáza se můžou chovat i některé druhy zeleniny (např. ředkev, kedlubna, květák, syrová brokolice, křen a jiné včetně těch, které obsahují velké množství železa). Naopak je tato reakce tlumena vitamínem C při množství nad 250mg nárazově(5), což může mít za

následek falešně negativní výsledek testu. Provedení proto vyžaduje tři dny před začátkem odběrů určitá dietní opatření a compliance s dodržením těchto podmínek není absolutní. Vliv na přítomnost krve ve stolici může mít rovněž medikace, předně antikoagulační či antiagregační, resp. nesteroidní protizánětlivé léky z jiné indikace.

Odebírají se dva vzorky z každé ze třech po sobě následujících stolic, což je velmi důležité. Při vyšetření jediného vzorku stolice je citlivost pro přítomný CRC velmi nízká, dokonce v případě analýzy osamocené vzorku získaného při vyšetření per rektum je podle některých zdrojů pouze 9% a pro pokročilé adenomy jen asi 5% (6). Přitom tento způsob vyšetření je v praxi velmi častý. Senzitivita správně prováděného vyšetření se pak pro CRC pohybuje mezi 37-79% (8). Tento rozptyl je dán především různou kvalitou testů na okultní krvácení, pro něž jsou někdy rozdělovány na vysoce senzitivní (např. Hemoccult II SENSE) a nízké senzitivní (Hemoccult II) (5,8), přičemž lege artis by mělo být používání jen těch prvních. V ČR se má používat „Haemoccult test“, který je standardizovaný, stabilní a tyto podmínky splňuje. Je navíc často užívaný i v zahraničí a umožňuje tak mezinárodní srovnání.

Primárním zaměřením tohoto testu je detekce CRC a ne jemu předcházejících lézí (adenomy krvácejí v podstatně menší míře). Hlavní ochranná funkce testu tedy spočívá v nalezení CRC v časném, kurabilním stádiu a ne v nalezení adenomů jakožto prekanceróz, jejichž snesením můžeme CRC předejít. Kvůli tomuto je nezbytné jeho pravidelné opakování v krátkých intervalech, ideálně jednoletých(5). Motivace cílové populace k plnění této podmínky může být náročné.

6.4. Imunochemické testy na okultní krvácení

Druhou metodou, dražší, je imunochemické stanovení okultního krvácení (FIT). Cílem imunochemické reakce je zde proteinová složka lidského hemoglobinu globin. To má zřetelnou výhodu v tom, že reaguje pouze s lidským globinem, čímž odpadají interakce s požitým masem a pochopitelně také ty spočívající v peroxidázové aktivitě potravin. Navíc i autochtonní globin pocházející z vyšších etází zažívacího traktu může být během své pasáže rozložen

(pokud není krvácení příliš velké) a tato metoda jej potom také nezachytí. Oproti předcházející metodě se za dostačující považuje sběr menšího množství vzorků stolic (počet se liší podle jednotlivých výrobků(5)). Interval skriningového vyšetření je ze stejného důvodu jako u gFOBT s ním shodný.

V ČR se v současné době v klinické praxi nepoužívá.

6.5. Detekce patologické DNA ve stolici

Poslední metodou, zatím pro svou vysokou cenu používanou skoro výhradně experimentálně, je metoda zjišťování mutované DNA specifické pro CRC či adenomatózní polypové prekuzory ve stolici (používá se zkratka sDNA od stool = stolice). Při tomto testu je tedy snaha metodou PCR tuto pro neoplázie specifickou DNA identifikovat. V době psaní této práce (leden 2009) se mi podařilo zjistit existenci pouze dvou komerčně vyráběných verzí tohoto testu, zaměřených shodně na asi 20 nejčastějších druhů mutací několika genů (k-ras, APC a p53 + dva markery integrity DNA a mikrosatelitové nestability – DIA, BAT-26) (5). Ač jsou tyto mutace v různém zastoupení v CRC i v adenomech časté, existují i CRC, u nichž žádná z této palety mutací zastoupena není a kdy je tedy výsledek testu falešně negativní. Další nevýhodou je, že vyžaduje poměrně velký vzorek stolice, minimálně 30g, neboť zastoupení případné mutované DNA je velmi nízké (i když teoreticky pro detekci stačí jediná molekula v testovaném objemu). Další nevýhodou je, že DNA ve stolici je při nevhodné manipulaci snadno náchylná k poškození a tedy neidentifikování. Je proto třeba vzorek zpracovat poměrně rychle a v souladu s návodem, což v případě setů pro domácí odběr představuje významnou překážku. Právě druhý ze zmiňovaných dvou testů (up-grade prvního od stejného výrobce) nabízí nový způsob zacházení se vzorkem, který tento problém částečně řeší.

Vzhledem k nedostatku klinických studií není jasné, jak dlouhé by měly být intervaly mezi jednotlivými preventivními vyšetřeními. Jednou z idejí této metody však je, že zjišťované mutace jsou přítomny ve všech buňkách nádoru, které se obdobně jako zbytek střevní sliznice odlučují do stolice. Na rozdíl od krvácení nejde tedy o proces intermitentní. Dá se očekávat, že s přibývajícimi

znalostmi patogenetických cest vzniku CRC bude docházet ke zvyšování senzitivity této metody díky doplňování panelu testovaných mutací.

K úplnému zhodnocení všech těchto metod je nutné si uvědomit, že pozitivní výsledek vyžaduje provedení revize celého střeva, jež se v současnosti provádí téměř výhradně koloskopicky. Bez jejího provedení ztrácí svůj význam, přitom však existují doklady o snížené adherenci k tomuto dovyšetření a to i ze strany lékařů. Je např. zdokumentováno, že mnoho lékařů v případě positivity gFOBT test raději zopakuje a k endoskopistovi pošle až v případě opakované positivity, což je ale naprosto nesprávné (21,5).

6.6. Dvojkontrastní irigografie

Druhý typ skrínigových metod představují zobrazovací metody. Jejich výhodou je, že nabízejí pohled na lumen střeva, a tak možnost zachycení i prekancerózních adenomů. Své nezastupitelné místo mezi nimi pak má koloskopie, která v případě positivity kteréhokoli ze skrínigových testů téměř vždy následuje, neboť nabízí nejen možnost přímé vizualizace, ale i odběru vzorků pro histologickou verifikaci a polypektomii jakožto účinnou prevenci vzniku CRC.

Historicky významná je dvojkontrastní irigografie (viz příloha 54). Její výhodou je nízká invazivita (pouze insuflace plynu do tračníku pod nízkým tlakem) s malým rizikem komplikací a menší diskomfort pacienta oproti endoskopickým metodám. Nevýhodou však je nutnost dokonalé očisty střeva před vyšetřením (falešně pozitivní nálezy), nemožnost bioptického odběru a značná náročnost na zkušenost odečítajícího radiologa. Poslední zmiňované vyvstává čím dál více do popředí v souvislosti se stále klesajícím počtem indikování těchto vyšetření a tím pádem i s klesajícím počtem zkušených radiologů. Tato metoda se tak může především pro možnost falešně negativního výsledku již nyní stávat metodou pro pacienta dokonce nebezpečnou. Své postavení však stále má v případech, kdy provedení optické koloskopie není vhodné či možné.

6.7. Flexibilní sigmoidoskopie

Další metodou, u nás však většinou neprováděnou, je flexibilní sigmoidoskopie, která má ale coby skrínigová metoda významné postavení např. v USA či Velké Británii. Je třeba upozornit na jednu terminologickou past. Zatímco u nás se pod osamoceným názvem sigmoidoskopie rozumí endoskopické vyšetření střeva až po lienální flexuru, v anglosaské literatuře jde o vyšetření rigidním přístrojem pouze do začátku sigmoidea. Pokud se hovoří o vyšetření dosahujícím lienální flexuru, užívají na začátku uvedený termín flexible sigmoidoscopy (FSIG). Pokud zde já použiji termín sigmoidoskopie, pak vždy ve významu FSIG.

Vyšetřuje se tedy tlusté střevo pouze po lienální flexuru a efekt metody spočívá nejen ve faktu, že většina polypů i CRC se nachází v této oblasti, ale rovněž, že velká část afekcí postihujících proximálnější část kolon existuje synchronně s afekcemi této lokality. Jakýkoli pozitivní nález přitom indikuje provedení celkové koloskopie, čímž se záchytnost patologií zvyšuje (viz dále).

Mezi výhody tohoto vyšetření patří, že vyžaduje jednodušší přípravu střeva než koloskopie, přináší menší riziko výskytu komplikací (především perforace) a může jej provádět i trénovaný nelékař (např. v USA). Většinou se navíc neprovádí sedace pacienta, který pak může odejít bez doprovodu (to má však pro vyšší bolestivost paradoxně za následek menší oblibu FSIG oproti koloskopii (5)).

Je ovšem jasné, že ne všechny proximální léze jsou provázeny nálezy ve vyšetřované oblasti střeva. Z tohoto důvodu se u nás většinou neprovádí a v případě nutnosti endoskopie se rovnou vyšetří celý tračník. V zemích, kde se FSIG pro plošný skrínig užívá, je doporučený interval při negativním nálezu 5 let. Zdůvodněním jeho užívání je poměrně vysoká účinnost na něm založeném skrínigu i fakt, že není nevyhnutelně vázaný na přítomnost lékaře.

6.8. Optická koloskopie

Celková optická koloskopie je v současnosti brána jako nejpřínosnější metoda, ke které se navíc v drtivé většině případů přistupuje v případě positivity ostatních metod. Je to nejen pro možnost přesného a přímého vizuálního

posouzení, ale i proto, že společně s FSIG jako jediné umožňují odběr biopsie, resp. polypektomií, aby zákrok významně snižující incidenci CRC (2,3,19) (viz příloha 6 – 10).

Toto vyšetření však má pro svou invazivitu i rizika - krvácení v souvislosti s polypektomií (třeba i řadu dní po ní), perforaci tračníku, rizika spojená s premedikací jako jsou oběhová nestabilita, útlum dechového centra. Má rovněž nevýhody. Je nutná dokonalá očista střeva. Většinou se uskutečňuje tři dny trvající bezsezbytkovou dietou následovanou salinickými laxativy a celá tato procedura je pacienty vnímána jako velmi nepříjemná. Samotné vyšetření pak i přes analgosedaci představuje značný diskomfort, hlavně vzhledem k insulaci plynu do střeva. Premedikace vyžaduje monitoraci vyšetřovaného nejen v průběhu výkonu, ale i určitý čas po něm a je třeba jej propouštět v doprovodu. To vše snižuje oblibu tohoto vyšetření mezi pacienty. Zároveň vyšší cena a personální nároky představují další, praktické a ekonomické, překážky pro plošné využití této metody pro skrínink cílové populace. Přitom je shoda, že při negativním nálezu je interval do dalšího vyšetření 10 let, tedy nejdéle ze všech metod.

6.9. Kolonografie pomocí CT

Nový směr pro včasnou detekci CRC otevírá mladá metoda z poloviny 90. let, tzv. computed tomographic colonografie (CTC, kolonografie pomocí CT). Jde o vyšetření pomocí spirálního CT, umožňující pořízení tenkých příčných rtg řezů břišní a pánevní oblasti na jeden nádech vyšetřovaného, kdy jsou získané údaje pomocí sofistikovaných programů převáděny buď do 2D či nověji i do 3D obrazu. 3D technologie umožňuje vytvořit trojrozměrný obraz celého lumen kolorekta, které si vyšetřující může prohlédnout postupně jako při běžné koloskopii, odtud též název virtuální koloskopie. Kromě toho nabízí možnost zhodnocení hloubky případné léze. I když současné kolmé 2D zobrazení umožňuje do určité míry posoudit i rtg denzitu nálezu a tedy hrubě orientačně jeho typ (adenom, karcinom), velkým nedostatkem je nemožnost posouzení barvy sliznice, která má velkou výpovědní hodnotu (viz příloha 13).

Co se týče senzitivity a specificity této metody, jsou zaznamenávány veliké pokroky v souvislosti se zdokonalováním CT přístrojů (zhodnocení níže).

Oproti dříve běžným tloušťkám zobrazovaných vrstev mezi 5 až 10 mm umožňují moderní přístroje zobrazovat vrstvy tloušťky 1 – 2 mm. Je ovšem nutné si uvědomit, že ty, na kterých se provádělo mnoho studií, patří mezi nejmodernější a nejsou zcela běžné ani v USA. Pro ČR jde tedy z tohoto důvodu o metodu ve smyslu skríníngovém zatím naprosto nedosažitelnou.

Velikou nevýhodou tohoto vyšetření pak zůstává také radiační zátěž, která se navíc v průběhu preventivních vyšetření kumuluje - nynější americká doporučení, spíše empirická, navrhuji skríníngový interval 5let! Podle některých pramenů jde o zátěž, která není spojena s příliš vysokými zdravotními riziky (23, viz dále), avšak tyto prameny opět vycházejí z reality v USA, kde jsou CT přístroje oproti našim obecně modernější s nižší radiační zátěží. Já osobně se navíc nemohu zbavit dojmu jak toho, že podceňují kumulativní dávku v případě zavedení CTC do skríníngové praxe při daném intervalu, tak také, že jsou trochu tendenční, neboť pocházejí ze studií radiologů, pro které se jedná o velmi zajímavou metodu rozšiřující spektrum jejich služeb. Z hlediska rizik z radiační zátěže se přitom staví pouze na předpokladech, neboť zdravotní následky radiačního záření známe především z událostí v Hirošimě, Nagasaki a Černobyli, kdy docházelo k vysokým expozicím. Pro expozice relativně nízké, jaké jsou ve zdravotnictví, se vychází z jejich koherentního převodu a je otázka, jestli tyto matematické operace opravdu odpovídají skutečnosti. Jsou pochopitelné obavy i z těchto malých dávek, je ale spravedlivé uvést i existenci teorie, dnes již poměrně známé, o jakémisi protektivním účinku nízkých dávek rtg.

Kromě vyšší ceny vyšetření a zmíněné náročnosti na vybavení vyžaduje tato metoda také zkušeného odečítajícího radiologa. Bývala nezbytná důkladná očista střeva, ale podle nových protokolů, při kterých se přítomné zbytky stolice nechají „nasáknout“ kontrastní látkou, již nejsou na její úroveň kladeny takové nároky. V bohatších státech světa je možné, že získá v budoucnu na významu, již nyní třeba tehdy, kdy optická koloskopie je kontraindikována. Nepopíratelně pak v sobě má tato metoda vysoký potenciál pro sebezdokonalování v souvislosti se zdokonalováním techniky.

7. Skríníngové metody – obecné srovnání

V březnu 2008, vydalo několik zdravotních společností v USA společně doporučení ohledně volby skríníngových metod pro CRC. Byly to American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer a American College of Radiology (5).

Kromě konkrétních doporučení upozorňují i na několik důležitých obecných okolností a sice, že skríníngové metody spadají do dvou základních skupin – 1) takové, které jsou cíleny na včasný záchyt CRC a detekce prekancerózních polypů je záležitostí nekonstantní (testy zjišťující markery ve stolici podle přehledu výše) a 2) testy senzitivní jak pro CRC, tak i pro rizikové polypy (spadají sem výše uvedené zobrazovací metody). Pouze tyto jsou tedy cíleny nejen na včasný záchyt CRC, ale i na prevenci jeho rozvoje prostřednictvím odhalených polypů a jejich endoskopickému snesení. Skupina odborníků z těchto organizací se jednoznačně shoduje, že skutečným cílem skríníngových programů by měla být prevence CRC a tedy preferovanými metodami by měly být ty z druhé jmenované skupiny (to je jedním z důvodů častého využívání FSIG v USA).

Dále upozorňují, že je rozdíl mezi senzitivitou samotné metody a senzitivitou skríníngového programu na ní založeném. Zvláště senzitivita programů prováděných pomocí metod prvního typu je značně závislá na důsledném dodržování intervalů mezi jednotlivými vyšetřeními (neboť jsou cíleny především na již přítomný CRC). Při nemožnosti dosáhnutí tohoto cíle (a stejně při nedostatečné adherenci k ostatním zásadám tohoto skríníngu a to i ze strany lékařů, jak je mnohokrát zdokumentována (21)), se pak stává metodou neefektivní, která neposkytuje očekávaný prospěch pro danou populaci a neměla by být tedy jako metoda doporučována.

Otázkou zůstává, jestli pravidelné provádění těchto testů v cílové populaci a to podle zásad jejich správného provádění je cílem skutečně nedosažitelným, respektive jestli je situace ve všech zemích obdobná situaci v USA, ze které rezoluce zmíněných organizací pocházejí. O možnosti zvýšení compliance cílové populace a stejně tak i lékařů k řádnému skríníngu budu pojednávat na konci své

práce. Nyní bych se rád zaměřil na vlastnosti, především efektivnost samotných metod.

8. Skrínigové metody – srovnání využitelnosti

8.1. Peroxidázové testy na okultní krvácení

Byl zjištěn veliký rozdíl v senzitivitě jednotlivých komerčně dostupných peroxidázových testů pro okultní krvácení (8,5), takže jen tzv. vysoce senzitivní se ukázaly být vhodné pro rutinní skrínig (v USA např. Hemocult II SENSE, v ČR Haemocult test). Právě Hemocult II SENSE prokazoval v jedné americké studii z r.1996 senzitivitu pro CRC kolem 79% oproti 37% níže senzitivního Hemocultu II (8). V jiné americké studii z r.2007 (9) prokazoval Hemocult II SENSE 64% senzitivitu pro CRC a 41% pro pokročilé adenomy definované jako adenomy ≥ 10 mm.

V několika velikých prospektivních studiích byla zjištěna snížená mortalita na CRC při preventivním skrínigu různými metodami peroxidázových testů (tedy nejen Hemocultu II SENSE) po 8 - 13 letech o 15 – 33 % (12,13,14) a v jedné (14) dokonce snížení incidence CRC v 18letém intervalu od zahájení skrínigu o 20 %, což je dáváno do souvislosti s častějším prováděním koloskopie a polypektomiemi. Používání tohoto testu je tedy s užitkem za předpokladu, že se provádí v souladu se zásadami správného postupu.

Rizika této metody pak spočívají v rizicích z nezbytné koloskopie při pozitivním výsledku. I proto vyvstává otázka po specificitě této metody (též z důvodu kapacity zdravotnického systému pro provedení všech nezbytných koloskopií). Specificita pro CRC se u vysoce senzitivních typů pohybuje kolem 87% (8). Doporučený interval mezi jednotlivými vyšetřeními je 1 rok (5,7).

8.2. Imunochemické testy na okultní krvácení

Imunochemické stanovení okultního krvácení poskytuje výhodu z hlediska neexistence dietních interakcí a částečnému cílení na krvácení kolorektální (viz výše). Senzitivita této metody byla posuzována mimo jiné ve studiích citovaných u gFOBT. V jedné (10) vycházela senzitivita pro CRC 82% a pro pokročilé adenomy 30%, se specificitou 97% pro tyto nálezy. Ve druhé pak pro CRC 69%

(8), avšak od jejího uskutečnění v r.1996 došlo k zlepšení této metody. Jedná se tedy o metodu s vysokou senzitivitou i specificitou, nevýhodou však je vyšší cena udává se pětkrát vyšší než gFOBT. U nás se v klinické praxi nepoužívá.

Rizika spočívají obdobně jako u gFOBT s riziky následné koloskopické verifikace pozitivního výsledku testu. Doporučený interval je rovněž stejný jako u gFOBT, 1 rok.

8.3. Detekce patologické DNA ve stolici

sDNA je metoda stále ještě převážně experimentální pro svou značnou cenu. Potvrzuje se očekávaná vysoká specificita 97% (15,16), avšak problémem byla, především dříve, senzitivita. Její nízké hodnoty (53% (15)) byly dávány do souvislosti s nestabilitou DNA, resp. s vysokými nároky na správné zacházení se vzorky, které nebyly v denní praxi plněny. Metoda má systém jakési vnitřní kontroly, kterým je stanovení integrity nepatologické DNA a tedy celkové věrohodnosti výsledku. Nová verze komerčního testu (od stejného výrobce) se snaží s tímto problémem vypořádat změnou technologického postupu stanovování patologické DNA. Ve výše citované studii (15) zaměřené na tento nový produkt vycházela senzitivita pro CRC 70% při stejné specificitě. Hodnotu senzitivity ovlivňuje i panel testovaných mutací, který nepokrývá všechny neoplázie. Jeho budoucím doplňováním se dá očekávat další zlepšení tohoto parametru. Rizika jsou opět spojena s případnou následnou koloskopií.

Zajímavou otázkou zůstává původ falešně pozitivních výsledků, tedy těch, kdy při následné koloskopii není žádná léze nalezena. Možnou odpovědí jsou dosud mikroskopické léze, léze ve vyšších etážích GIT či jiných systémech, např. lymfatického, či nesprávné závěry koloskopie (nemusí se jednat o chybu vyšetřujícího, viz dále). Může jít samozřejmě i o chybu laboratorní analýzy. Toto všechno pak nastoluje otázku nutnosti následného dovyšetření.

8.4. Dvojkontrastní irigografie

Dvojkontrastní irigografie je metodou, která je indikována převážně v případech, kdy optická koloskopie není pro pacienta vhodná, nebo je z nějaké příčiny neproveditelná v celém rozsahu. Značnou nevýhodou je výše zmíněný

pokles počtu provádění tohoto vyšetření a s tím i související pokles zkušených radiologů schopných snímky správně odečíst. Značné nároky jsou zároveň kladeny i na skutečně důkladnou očistu střeva. V podmínkách ČR se tato metoda stává pro vysoké riziko nesprávného vyhodnocení spíše než přínosnou riziková. V USA byla některými společnostmi přijata jako metoda volby pro skrínig a toto snad stále platí (5), doporučený interval mezi vyšetřeními je 5 let.

Senzitivita metody zjišťovaná následnou koloskopií byla v jedné studii z r.2000 zjištěna 32% pro polypy ≤ 5 mm, 53% pro 6-10mm a 48% >10 mm (27). V jiné z r.1982, též posuzované následnou koloskopií, byla u polypů větších než 7mm zjištěna 71% (28). To ukazuje na důležitý fakt a sice na značně kolísavou spolehlivost této metody. Možným vysvětlením však také může být podstatně větší zkušenost radiologů s touto metodou na počátku 80. let oproti současnosti, což má ovšem z hlediska skrínigového používání stejný výstup.

8.5. Flexibilní sigmoidoskopie

Flexibilní sigmoidoskopie je metoda, kde záleží na správnosti provedení (např. hloubky zavádění endoskopu a tedy rozsahu skutečně vyšetřované oblasti), na možnosti provedení biopsie (rozlišení hyperplastického nerizikového polypu od adenomatózního), na kvalitě přípravy střeva. U nás jde o metodu neužívanou, avšak např. v USA je velmi rozšířená.

V porovnání s koloskopií vykazuje skrínig na bázi sigmoidoskopie 60-70% senzitivitu pro CRC a pokročilé adenomy v rámci celého střeva (17,11), přestože je z hlediska rozsahu vyšetřována pouze polovina tračníku. To souvisí nejen s relativně vyšší četností distálnějších lézí, ale také s tím, že nález léze během sigmoidoskopie je správně následován celkovou koloskopií. Avšak asi polovina proximálních lézí nebývá provázena distálním synchronním nálezem (11). Navíc se zdá, že přibývá relativního zastoupení proximálních lézí s věkem, že jsou všeobecně častější u žen a u afroameričanů a i jiná etnika se liší jejich relativní četností (5). Objevuje se tedy otázka přijatelnosti této metody pro skrínig cílové populace pro její přirozené limity.

Interval mezi jednotlivými sigmoidoskopickými vyšetřeními by při kvalitním provedení zkušeným endoskopistou mohl být 10 let, avšak na základě

zkušeností z praxe o neplnění těchto předpokladů platí v USA doporučení pětiletého odstupu mezi jednotlivými vyšetřeními (5).

Rizika, která jsou s výkonem spojena, zahrnují střevní perforaci (avšak velmi vzácně, udává se výskyt méně než 1/20 000 vyšetření (5)) a krvácení v souvislosti s polypektomií. Rizika spojená s analgosedací nebývají, jelikož se většinou nepoužívá.

8.6. Optická koloskopie

Koloskopie je metoda, která umožňuje nejen prohlédnutí celého střeva, ale rovněž polypektomickou intervencí v případě nálezu polypu, což je za této situace jediné možné skutečně preventivní opatření rozvoje CRC. Není pochyb o efektivitě tohoto vyšetření pokud jde o snížení incidence i mortality CRC. Ve výše citované studii (14) je pozorovaný pokles incidence CRC v 18letém intervalu používání gFOBT dáván do přímé souvislosti s provedenými polypektomiemi při koloskopiích následujících pozitivní výsledky testu. V jiné americké studii z roku 1995 při anamnestickém rozboru téměř 9 tisíc pacientů s CRC a stejně početné kontrolní skupiny vyšlo najevo, že nemocní v posledních šesti letech signifikantně méně oproti kontrolám podstoupili endoskopické vyšetření tračnicku a pomocí matematické analýzy vypočítali až 50% pokles incidence CRC v souvislosti s koloskopickým vyšetřením (18). Jiná studie ukazuje snížení incidence CRC u pacientů, kteří podstoupili jednu či více koloskopií, při kterých jim byl odstraněn polyp či polypy oproti 2 referenčním populacím z minulosti, kterým nalezené polypy nebyly odstraněny a jedné jako vzorku tamní soudobé populace odpovídající vyšetřovaným (19). Při provedení koloskopie a snesení polypů klesl výskyt CRC oproti referenčním skupinám o 76 - 90%. Ačkoli jiné studie ukazovaly o něco nižší protektivní efekt (5), o zásadně pozitivním efektu koloskopie se nepochybuje.

Nejde však o metodu bezchybnou. Pozornost vzbuzují tzv. intervalové karcinomy, tedy takové, které se objeví v doporučeném intervalu mezi jednotlivými koloskopickými vyšetřeními a to především následující v prvních letech po ní. V dvou studiích, které se tímto problémem zabývaly, bylo přehlédnutí velkého polypu (nad 1cm) popisováno u 6, resp. 12% vyšetření a

přehlednutí CRC asi v 5% (24,25). V té, která vyšla pro koloskopii hůře (25), byla její kvalita hodnocena podle CTC. Senzitivita CTC přitom nebyla vyšší než senzitivita koloskopie, ale nález při ní, který nebyl během koloskopie zjištěn, byl vždy ověřován novou koloskopií. Zajímavá je zde charakteristika pomínutých polypů. Dvě třetiny těch nerektálních (10 z 15) byly lokalizovány na zadních (proximálních) plochách slizničních řas a při běžném vyšetřování nebyly patrné, teprve po cíleném pátrání. Další predilekcí přehlednutých polypů bylo rektum a sice prvních 10 cm od okraje anu – zde se nacházelo 5 ze 6 těch rektálních. To ukazuje, že sama metoda má své slabiny, jakási slepá místa, nezávislá na preciznosti vyšetřujícího. Pokud jde ale o samotné intervalové karcinomy, jiná studie poukázala, že významná část z nich je pravděpodobně spojena s nedokonalou polypektomií (26). Kvalita vyšetření je tedy odvislá do jisté míry na dovednostech endoskopisty, ale sama metoda má i své přirozené slabiny. Nutné je však také zmínit důležitost důkladné očisty střeva a od ní se odvíjející přehlednosti.

Samotná koloskopie pak má i svá rizika, nejčastější komplikací bývá krvácení v souvislosti s polypektomiemi, především u polypů větších, přisedlých a proximálně uložených. Závažnou komplikací je perforace, jejíž riziko stoupá s věkem vyšetřovaného a při přítomnosti divertikulózy. V USA se odhaduje na 1-2/1000 vyšetření (5). Ze statistických informací FNKV z r. 2001 dostupných v době psaní této práce na internetu bylo daný rok provedeno 764 koloskopií a perforace nevznikla ani jednou (20). To odpovídá uvedeným americkým statistikám. Další komplikace mohou tvořit kardiopulmonální příhody jako snížení saturace hemoglobinu, útlum dechového centra, hypotenze, případně arytmie, většinou v důsledku medikace a většinou nevyžadují hospitalizaci.

Koloskopie je tedy metodou zásadní a nejvíce efektivní, není ale bezchybná a přináší i závažná, i když ne příliš častá, rizika. Pro skrínigové užití by byla pro svou efektivnost, vliv na mortalitu i incidenci CRC ideální. Překážky pro takovéto její zavedení spočívají především v personálních a časových kapacitách daného zdravotního systému, stejně jako v očekávatelném strachu populace z tohoto invazivního vyšetření. Doporučený interval skrínigové koloskopie je 10 let.

8.7. CT kolonografie

Senzitivita CTC byla posuzována pomocí následně provedené optické koloskopie v mnoha studiích. Jejich výsledky se měnily průběžně s tím, nakolik se zdokonalovala technika CT i softwarového vybavení. Ve studii uveřejněné v roce 2003 (29) vycházela senzitivita pro adenomy $\geq 10\text{mm}$ 94%, pro $\geq 8\text{mm}$ 94% a pro $\geq 6\text{mm}$ 89%, což zde vycházelo dokonce lépe než pro koloskopii – u ní 88% pro $\geq 10\text{mm}$, 92% $\geq 8\text{mm}$ a 92% $\geq 6\text{mm}$. Vystala zde ale otázka, jak veliký polyp by měl indikovat následnou koloskopii s polypektomií. Specifita pro polypy $\geq 1\text{cm}$ byla 96% (tedy 96% z nalezených bylo skutečně polypy), ale pro všechny $\geq 6\text{mm}$ pouze 80%. Snaha je opět po co nejmenším počtu falešně pozitivních výsledků a uchránění systému před přehlcením požadovanými koloskopiemi.

Již výše diskutovaným problémem jsou rizika spojená s radiační zátěží. Vztah velikosti radiační zátěže a zdravotních rizik při relativně nízkých dávkách (jaké se vyskytují ve zdravotnictví) není příliš jasný. Nicméně podle jedné studie (23) je při jednorázovém vyšetření CTC u 50letých osob (v USA v r.2005 běžnými CT přístroji) riziko výskytu rakoviny kdekoli v těle někdy v průběhu života zvýšeno o 0,14%, u 70letých poloviční a to snad i díky snížené citlivosti tkání k rtg záření (člověka pochopitelně napadá, jestli to není pro jejich o 20 let kratší očekávanou délku života). Zároveň je zde dodávána možnost snížit toto riziko 5-10 krát při optimalizaci vyšetření (např. použití nových CT zařízení). Tyto předpoklady, ačkoli v dané studii měly ukázat, že poměr cost-benefit je příznivý, se mi zdají znepokojující, zvláště pokud si uvědomíme, že by se vyšetření mělo opakovat každých 5 let (doporučení v USA (5)) a při vědomí toho, že člověk je dnes vystaven radiačnímu záření i při jiných diagnostických, terapeutických či nezdravotnických situacích. Je nutné ale zopakovat, že propočty těchto rizik se zakládají na našich představách, ne pozorováních.

Výhodou této metody zůstává relativní neinvazivita, absence potřeby sedace a nyní rovněž i velmi důkladné očisty střeva. Pozitivní pak je prohlédnutí i oněch pro koloskopii špatně viditelných míst (25) a možnost náhodného nálezu v okolí tračnicku, neboť spolu s ním je snímána i břišní dutina a pánev. Na druhou stranu vysoký vliv na kvalitu vyšetření má zkušenost odečítajícího radiologa a

mezi nevýhody patří též nemožnost přímého snesení nalezených polypů a tedy nezbytnost následného endoskopického řešení.

9. Skríníng v ČR – doporučení a realita

Z hlediska organizace skríníngu CRC v ČR se rozdělují osoby do skupiny s nízkým, středním a zvýšeným rizikem rozvoje tohoto onemocnění.

Mezi ty s nízkým rizikem patří mladší 50 let, které nesplňují níže vyjmenovaná kritéria zvýšeného rizika. Jich se populační skríníng zpravidla netýká.

Do druhé patří jedinci nad 50 let včetně, opět bez splnění dále vyjmenovaných kritérií. Jim jsou určené plošné skríníngové programy v jednotlivých zemích a ideální skríníngové metodě a postupu pro ně jsem věnoval podstatnou část své práce. Věková hranice může být definována v některých zemích mírně odlišně. Je stanovena na základě skutečnosti, že v těchto letech začíná významně přibývat incidence CRC (3,7).

Do skupiny osob s vyšším rizikem patří tyto:

1. Nemocní s polypózními syndromy typu familiární adenomatózní polypózy, Turcotova, Peutz-Jeghersova a dalších, vzácnějších syndromů charakterizovaných velkým množstvím polypů v tlustém střevě (a často i jinými patologiemi). Jejich záchyt, dispenzarizace a management jejich zdravotního stavu se značně liší od předchozí skupiny (např. preventivní kolektomie při dosažení určitého stavu onemocnění).

2. Jedinci se syndromem nepolypózního hereditárního karcinomu (Lynchův syndrom I a II), kteří zasluhují také zvláštní dispenzární pozornost. Jde při něm o poruchu genů zodpovědných za reparaci poškozené DNA a CRC se zde často vyskytuje již kolem 40. roku věku (kromě něj se vyskytují nádory i jiných lokalizací). Důležité je se o něm zmínit, protože občas se jedná o dosud nerozpoznaný stav a rodiny, ve kterých se často CRC či jiné nádory vyskytují z něj musí být podezřelé.

3. Osoby, u jejichž příbuzných 1. stupně se CRC vyskytl (rodiče, sourozenci, děti).

4. Vyšetření, u kterých byl nalezen polyp. Riziko rozvoje CRC u nich stoupá s velikostí polypu, s jejich vícečetností, s jejich vilózním charakterem a stupněm dysplázie a rovněž při jeho nálezů v nižším věku.

5. Osoby po kurativní resekci střeva pro CRC.

6. Nemocní s nespecifickými střevními zánětu – ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou s postižením tlustého střeva.

Pro každou skupinu takovýchto osob platí speciální doporučený dispenzární postup a jejich uvádění by bylo nad rámec tohoto textu. Nicméně vyjmenování těchto lidí s vyšším rizikem je na místě, protože provádění plošného skríningu způsobem, jak je připraven pro skupinu populace s rizikem středním, by bylo chybné.

Oficiální doporučení České gastroenterologické společnosti ohledně provádění skríningu v populaci se středním rizikem rozvoje CRC (7) je následovné:

U jedinců nad 50 let včetně provádět každoročně test na okultní krvácení a to spolehlivým, standardizovaným testem „Haemoccult test“ (patří mezi gFOBT). V případě jeho pozitivity pak provést koloskopické vyšetření a pokud toto není možné, pak dvojkontrastní irigografii. U starších osob přibližně nad 75 let pak zvážit, zda by pro svůj zdravotní stav mohli podstoupit celkovou koloskopii a pokud ne, pak neprovádět ani gFOBT.

Současná situace je přitom taková, že Všeobecná zdravotní pojišťovna hradí provádění testu od 50 let jednou za dva roky a ordinovat jej smí pouze praktičtí lékaři. Ti přitom často ordinují jiné výrobky než Haemoccult test, jejichž senzitivita i specificita jsou různé.

Nově pak VZP hradí pro osoby se středním rizikem také koloskopické vyšetření a sice od 55 let jednou za deset let. Mladší si vyšetření mohou zaplatit.

Velikou zásluhu za propagaci skríningu CRC v ČR pak má Nadace Dagmar a Václava Havlových VIZE 97.

10. Národní doporučení vs. národní kampaň

Na závěr této své práce bych chtěl ještě věnovat krátký pohled na efektivnost provádění skríningu CRC v závislosti na přítomnosti národní

kampaně, resp. pouze doporučení odborných společností. Ty v západních zemích (Evropa, USA, Kanada) obecně jsou, otázka je, nakolik jsou přijímány v denní praxi – a to jak ze strany pacientů, tak i lékařů.

Zaměřil bych se na jednu francouzskou studii z roku 2005, která se touto problematikou zabývala (30). Jedním z hlavních důvodů je to, že mentalita francouzské populace i francouzské zdravotnictví je situaci v ČR poměrně blízká.

Ve Francii v roce 2005 existovalo celonárodní doporučení provádění skríningu u populace se středním rizikem CRC ve věku 50-74 let, avšak jen ve 22 z 95 departmentů (jakýchsi krajů) probíhala systematická kampaň mezi obyvateli i praktickými lékaři. Její součástí bylo i rozesílání pozvánek k účasti na tomto skríningu a v případě neúčasti adresátů jim byl set s testem poslán přímo domů. Pokud se ani tehdy vyšetření nezúčastnili, bylo ještě zjišťováno, co je od tohoto zrazuje. Důležité je ještě podotknout, že provedení gFOBT ve dvouletém intervalu bylo pro tuto věkovou skupinu obyvatel zcela hrazeno pojišťovnou a to na území celé Francie.

Tato studie byla součástí mnohem větší týkající se prevence ještě dalších tumorů. Spočívala v náhodném vybrání asi tisíce obyvatel cílového věku z departmentů s i bez místní kampaně a v provedení telefonického průzkumu podle přesně stanoveného dotazníku. Otázky se týkaly jejich osobní zkušenosti se skrínigovými testy, přístupu k těmto testům, obavám z tohoto onemocnění, znalosti potřeby skríningu a schopnosti popsat provedení gFOBT, stupně dosaženého vzdělání a jiných. Druhou částí bylo podobné telefonické dotazování asi 600 praktických lékařů z obou druhů departmentů zjišťující, komu všemu doporučují tento skrínig, na základě čeho, jaké překážky podle nich brání pacientům v účasti na skríningu a další.

Mezi respondenty z departmentů se zavedeným skrínigovým systémem udávalo absolvování nějakého skrínigového testu (endoskopie či gFOBT) 34%. Při bližší diferenciaci na departmenty se systémem starým více než 18 měsíců a na ty s mladším (12 měsíců) to bylo 37% oproti 26%. Naproti tomu v departmentech bez tohoto systému byl zjištěný počet jen 20%. V prvních jen 24% lidí udávalo absolvování vyšetření na základě vlastní iniciativy oproti 76% v poslední jmenované skupině.

Zajímavé bylo rovněž zjištění poměru provedení samotné endoskopie oproti gFOBT (ať už samotnému nebo s endoskopií – tzn. oficiálně doporučené skrínigové procedury). V departmentech bez zavedeného systému to bylo 53% proti 46% ve prospěch samotné endoskopie. Naproti tomu v těch se zavedeným systémem 35% ku 65%.

Při provedení analýzy vztahů různých okolností k provedení skrínigu (jedno zda pouze endoskopickému, nebo gFOBT s/bez endoskopie) vyšly následující facilitační faktory: Návštěva gastroenterologa v posledních 12 měsících byla spojena s 5,55x vyšší pravděpodobnost absolvování některé ze zmíněných skrínigových procedur. Tato okolnost se ukázala být nejvýznamnějším pozitivním faktorem. Dalším byla příslušnost k jednomu z 22 departmentů se zavedeným skrínigovým programem - 3,89x vyšší šance. Následovalo vědomí, že se to dotýká – 2,60x – a onkologické onemocnění v blízkém okolí – 2,26x. Důvěra v efektivnost tohoto skrínigu byla spojena s 1,98x a vyšší odborné či vysokoškolské vzdělání s 1,74x vyšší pravděpodobností.

Zajímavé bylo, když se analyzovaly tyto vztahy jen k provedení gFOBT s/bez endoskopie. To je situace, která odpovídala mnohem spíše jednomu z oněch 22 departmentů (viz i údaje o poměru provedení oněch dvou vyšetřovacích postupů – endoskopie, resp. gFOBT s/bez endoskopie – v těchto departmentech). V této analýze se úplně vytratil faktor návštěvy gastroenterologa v posledních 12 měsících – neboť gastroenterolog téměř jistě nenabídne svému pacientovi test na okultní krvácení, ale mnohem efektivnější koloskopii. Nejvýznamnějším faktorem se stala příslušnost k jednomu ze zmiňovaných 22 departmentů - byla spojena s 3,91x vyšší pravděpodobností absolvování tohoto doporučeného skrínigového postupu. Pocit, že se to člověka týká, pak s 3,17x, vyšší odborné či vysokoškolské vzdělání s 2,03x, onkologické onemocnění v okolí s 2,02x vyšší šancí.

U dotázaných příslušejících k 22 departmentům se skrínigovým programem 86% uvedlo dopisovou kampaň jako motivující a jen 6% jako obavy vyvolávající.

Pokud jde o praktické lékaře, jen 18% z 600 dotázaných uvedlo, že nabízí skrínig systematicky svým pacientům ve věku 50-74 let. 48% odpovědělo, že

často, 28% zřídka a 6% nikdy. Přitom lékaři z oněch 22 departmentů systematické doporučení dané skupině pacientů hlásili v 29% oproti 13% udávaných lékaři z ostatních departmentů. Odůvodněním takového chování (nedoporučení systematicky) bylo z 28% doporučení skríningu pouze pacientům se zvýšeným rizikem (ukazuje to na velkou neznalost těchto lékařů) a z 19% pocit nedostatku začlenění do nějakého skrínigového programu státních institucí.

Tato čísla podávají trochu obrázek o rozdílu mezi regiony s oficiálním skrínigovým programem a bez něj a to při jasném celonárodním doporučení potvrzujícím nutnost provádění skrínigu, v podmínkách jeho úplného hrazení na území celé země. Přitom ve státě, který je nám kulturně i organizací zdravotní péče relativně blízký.

Když se vezme v potaz provedení pouze oficiálního skrínigového postupu (gFOBT s/bez endoskopie), pak příslušnost k jednomu z daných 22 departmentů byla spojená téměř se 4x vyšší pravděpodobností jeho absolvování a vykazovalo tendenci růst spolu s dobou zavedení oficiálního programu. Byla navíc téměř dvakrát významnějším faktorem než stupeň vzdělání. Trochu překvapivě korelovala úroveň chápání potřeby skrínigu CRC s přítomností oficiálního programu nejen u normální populace, ale i u samotných praktických lékařů.

Tato studie ukazuje nezastupitelný význam oficiálních programů a kampaní zlepšující management zdravotního stavu populace mnohem lépe než samotná odborná doporučení.

11. Cesty ke zlepšení prevence a včasného záhytu

Ve světle výše uvedených faktů a zjištění se zdá, že ideálním skrínigovým postupem u populace s průměrným rizikem rozvoje CRC je provádění koloskopie v intervalu 10 let. Pro osoby odmítající toto invazivní vyšetření je rovněž velmi přínosné absolvování gFOBT a sice některým ze standardizovaných testů. Je ale potřeba upozornit na nezbytnost jeho opakování v krátkých intervalech, ideálně jednoletých (pojišťovna u nás hraří jedno za dva roky) a nutnost podstoupení koloskopie při pozitivním výsledku. Toto celé by mělo být zaštitěno a podporováno oficiálním národním programem či kampaní

(zvláště při vědomí významnosti CRC v ČR) a to nejen mezi cílovou populací, ale i mezi praktickými lékaři.

Ve vztahu k CRC je však nutno též zvláště zdůraznit nutnost primární prevence. O ovlivnitelných rizikových faktorech totiž již víme dostatek na to, abychom na ně mohli s dostatečnou váhou upozorňovat. Osvěta by měla vyzdvihnout význam dostatku ovoce a zeleniny a omezení spotřeby tučných a především nevhodně tepelně upravovaných jídel (pečených, smažených apod.). Ty pochopitelně nelze zakázat, ale je rozdíl mezi jejich příležitostnou konzumací a jejich pravidelným, leckdy takřka denním požíváním. Na nevhodnost našich dietních návyků zvláště upozorňují srovnání zdravotního stavu naší euroamerické populace s populacemi z chudých částí světa, kde převažuje rostlinná strava. Na poli edukace a motivace celé naší populace je veliký kus práce, neboť incidence CRC stále roste - ale zároveň veliký potenciál.

Závěr

Ve své práci jsem se snažil poukázat na problematiku boje proti kolorektálnímu karcinomu, jehož incidence v ČR od 50. let 20. století neustále narůstá a již řadu let dosahuje nejvyšších hodnot v porovnání se zbytkem světa. Snažil jsem se podat obrázek o současných znalostech geneze tohoto onemocnění vzhledem k možnostem jeho primární prevence i přehled existujících metod pro jeho včasný záchyt, tedy sekundární prevenci, a vzájemné srovnání těchto metod. To se zdůrazněním vlivu jeho včasné diagnostiky na životní prognózu nemocných.

Přestože jsem se tématu věnoval poměrně široce, některé aspekty jsem vynechal – např. genetiku tohoto karcinomu, či problematiku jeho výskytu u osob se zvýšeným výskytem. Čemu by bylo ještě zajímavé se věnovat, to je bližší průzkum a sledování vývoje denní praxe praktických lékařů u nás ve vztahu k provádění skríningu a podobně i účast cílové skupiny populace na něm. To jsem již do této práce nezahrnul, i když tématicky by to v ní mělo místo.

Ačkoli jsem se věnoval pouze tomuto onemocnění, jako typický zástupce civilizačních chorob poukazuje na důležitý fakt. Sice na to, že náš moderní životní styl umožněný relativním blahobytem, kdy máme dostupnost prakticky všeho a poměrně značné životní pohodlí, může být spojen i se závažnými negativními zdravotními dopady a je na místě hledat odpovědi na otázku, co děláme špatně.

Souhrn

Ve své práci se snažím uvést do problematiky kolorektálního onemocnění, jehož incidence již řadu desetiletí narůstá a v naší zemi dosahuje nejvyšších hodnot v porovnání se zbytkem světa.

Po stručném seznámení se s tímto onemocněním věnuji první část textu rizikovým faktorům, jejichž znalost je důležitá pro účinnou primární prevenci. Zároveň čtenáře seznamuji s existující snahou nalézt nějakou látku mající preventivní potenciál a která by se k tomuto účelu dala využít.

V další části práce se potom zabývám možnostmi časného záchytu tohoto onemocnění, resp. jemu předcházejících lézí, při zdůraznění významu časné detekce na životní prognózu nemocného. Uvádím výčet metod, které by se pro záchyt daly použít, a jejich srovnání, především z hlediska možnosti použití při skríningu populace.

Na závěr pak seznamuji čtenáře se současnou situací v ČR, s existujícím doporučením odborné společnosti a běžnou klinickou praxí. Přitom se na jedné francouzské studii snažím zdokumentovat vliv samotného odborného doporučení na provádění skríningu oproti vlivu probíhající oficiální kampaně.

Úplným závěrem hledám prostor pro zefektivnění boje proti tomuto onemocnění.

Summary

In this my diploma work I attempt to introduce a reader to the problem of colorectal cancer, a disease, which incidence increases in last sixty years and in Czech Republic is its incidence the biggest compared with the rest of world.

After short presentation of characteristics of this disease I give an attention to its risk factors, which are necessary to be known for its effective primary prevention. Also I show the effort to find some substance with a preventive potential, which could be use for this goal.

Subsequently, I look for ways to early detection of colorectal cancer, respectively of lesions which precede it. This with an emphasis on importance of early detecton for life prognose of patient. I show methods, which can be used for this goal, and their comparison, mainly with a view of possibility of their usage for screening of population.

At the end I let a reader know about a current situation in Czech Republic, about recommendations of Czech experts and a common clinical routine. Then I try to document the differences of impact of single experts´ recommendations and impact of existing official campaign to conducting screening in population – this by means of one French study.

At the really end of my work I search a possibilities for improvement our attitude to this disease.

Použitá literatura

- 1 – KLENER, P., JIRÁSEK, V.: Nádory tlustého střeva. In: *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. p. 615-620. ISBN 80-7262-431-8.
- 2 – HOLUBEC, L. et. al.: *Kolorektální karcinom, současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. 175 s., 18 s. bar. přílohy. ISBN 80-247-0636-9.
- 3 – JABLONSKÁ, M. et. al.: *Kolorektální karcinom, časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada 2000. 456 s., 8 s. bar. přílohy. ISBN 80-7169-777-X.
- 4 – LOPKIN, M., NEWMARK, H. Abstract: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial cell proliferation in subject at high risk for familial colonic cancer. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 1985, vol. 313, no. 22 [cit. 2009-01-12]. Dostupné z:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. ISSN 1533-4406.
- 5 – LEVIN, B. et. al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA A Cancer Journal for Clinicians* [on line]. 2008, vol. 58, no. 3 [cit.2008-12-04]. Dostupné z:
<http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/58/3/130>. ISSN 1542-4863.
- 6 – COLLINS, J. F. et. al. Accuracy of Screening for Fecal Occult Blood on a Single Stool Sample Obtained by Digital Rectal Examination: A Comparison with Recommended Sampling Practice. *Annals of Internal Medicine* [on line]. 2005, vol. 142, no. 2 [cit. 2008-12-30]. Dostupné z:
<http://www.annals.org/content/vol142/issue2>. ISSN 1539-3704
- 7 – Česká gastroenterologická společnost: Směrnice efektivní léčebně preventivní péče [on line]. [cit. 2009-01-13] Dostupné z:
http://www.cgs-cls.cz/cps/rde/xchg/cgscsl/xsl/index_21155.html
- 8 – ALLISON, J. E. et. al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 1996, vol. 334, no. 3 [cit. 2008-12-30]. Dostupné z:
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/334/3/155>. ISSN 1533-4406.

9 – LIEBERMAN, D. A. et. al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2001, vol. 345, no. 8 [cit. 2008-12-30].

Dostupné z:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/345/8/555>. ISSN 1533-4406.

10 – ALLISON, J. E. et. al. Abstract: Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *Journal of the National Cancer Institute* [on line]. 2007, vol. 99, no. 19 [cit. 2008-12-30].

Dostupné z:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. ISSN 1460-2105

11 – IMPERIALE, T. F. et. al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2000, vol. 343, no. 3 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/3/169>. ISSN 1533-4406.

12 – HARDCASTLE, J. D. et. al. Abstract: Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* [on line]. 1996, vol. 348, no. 9040 [cit. 2008-12-29]. Dostupné z:

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942775?](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942775?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

[ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942775?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum) ISSN 1474-547X.

13 – KRONBORG, O. et. al. Abstract: Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* [on line]. 1996, vol. 348, no. 9040 [cit. 2008-12-30]. Dostupné z:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8942774?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum. ISSN 1474-547X.

14 – MANDEL, J. S. et. al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2000, vol. 343, no. 22 [cit. 2008-12-30]. Dostupné z:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/22/1603>. ISSN 1533-4406.

15 – WHITNEY, D. et. al. Enhanced Retrieval of DNA from Human Fecal Samples Results in Improved Performance of Colorectal Cancer Screening Test.

The Journal of molecular diagnostic [on line]. 2004, vol. 6, no. 4 [cit. 2008-12-30]. Dostupné z:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=15507679>. ISSN 1525-1578.

16 – SCHROY, P. C. et. al. Patient Preferences for Colorectal Cancer Screening: How Does Stool DNA Testing Fare? *The American journal of managed care* [on line]. 2007, vol. 13, no. 7 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://www.ajmc.com/article.cfm?ID=3337&CFID=15470317&CFTOKEN=18508201>. ISSN 1936-2692.

17 – LIEBERMAN, D. A. et. al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2000, vol. 343, no. 3 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/343/3/162>. ISSN 1533-4406.

18 – MÜLLER, A. D., SONNENBERG, A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Annals of Internal Medicine* [on line]. 1995, vol. 123, no. 12 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://www.annals.org/cgi/content/full/123/12/904>. ISSN 1539-3704

19 – WINAWER, S. J. et. al. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 1993, vol. 329, no. 27 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/27/1977>. ISSN 1533-4406.

20 – ATTRACTION. *Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady* [on line]. 2003 [cit. 2009-01-10]. Dostupné z:

http://www.fnkv.cz/kliniky/2_interni_klinika/html/pro_pacienty.php

21 – NADEL, M. R. et. al. A National Survey of Primary Care Physicians' Methods for Screening for Fecal Occult Blood. *Annals of Internal Medicine* [on line]. 2005, vol. 142, no. 2 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z:

<http://www.annals.org/cgi/reprint/142/2/86>. ISSN 1539-3704.

- 22 – GERYK, E. et. al. Časoprostorová distribuce vývoje karcinomů kolorekta v ČR. *Onkologie* [on line]. 2008, vol. 2, no. 1 [cit. 2009-01-11]. Dostupné z: <http://medicarto.geogr.muni.cz/publikace/2008/1.pdf>. ISSN 1803-5345.
- 23 – BRENNER, D. J., GEORGSSON M. A. Abstract: Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology* [on line]. 2005, vol. 129, no. 1 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. ISSN 1528-0012.
- 24 – REX, D. K. et. al. Abstract: Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* [on line]. 1997, vol. 112, no. 1 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. ISSN 1528-0012.
- 25 – PICKHARDT P. J. et. al. Location of Adenomas Missed by Optical Colonoscopy. *Annals of Internal Medicine* [on line]. 2004, vol. 141, no. 5 [2009-01-02]. Dostupné z: <http://www.annals.org/cgi/content/full/141/5/352>. ISSN 1539-3704
- 26 – FARRAR, W. D. et. al. Abstract: Colorectal cancers found after a complete colonoscopy. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [on line]. 2006, vol. 4, no. 10 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996804?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum. ISSN 1542-7714.
- 27 – WINAWER, S. J. et. al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2000, vol. 342, no. 24 [cit. 2008-01-02]. Dostupné z: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/342/24/1766>. ISSN 1533-4406.
- 28 – WILLIAMS, C. B. et. al. Abstract: A prospective study of diagnostic methods in adenoma follow-up. *Endoscopy* [on line]. 1982, vol. 14, no. 3 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. ISSN 1438-8812.

- 29 – PICKHARDT, P. J. et. al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *The New England Journal of Medicine* [on line]. 2003, vol. 349, no. 23 [cit. 2009-01-02]. Dostupné z: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/349/23/2191>. ISSN 1533-4406.
- 30 – EISINGER, F. et. al. Impact of organised programs on colorectal cancer screening. *BMC cancer* [on line]. 2008, vol. 8, no. 104 [2008-09-10]. Dostupné z <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/8/104>. ISSN 1471-2407.

Seznam příloh

Příloha 1: Stagingové systémy kolorektálního karcinomu	47
Příloha 2: Stagingové systémy a histologický obraz	48
Příloha 3: Distribuce CRC podle jednotlivých etází kolorekta	48
Příloha 4: Histologické změny od adenomu po invazivní karcinom	49
Příloha 5: Genetický model kolorektální karcinogeneze	50
Příloha 6: Schéma endoskopické polypektomie	50
Příloha 7: Endoskopicky náročněji řešitelné léze – metody řešení	51
Příloha 8: Kolonoskop	51
Příloha 9: Koloskopický obraz polypu	52
Příloha 10: Koloskopický obraz CRC	52
Příloha 11: Peroxidázový test na okultní krvácení	53
Příloha 12: Irigografický obraz CRC	53
Příloha 13: Kolonografie pomocí CT	54

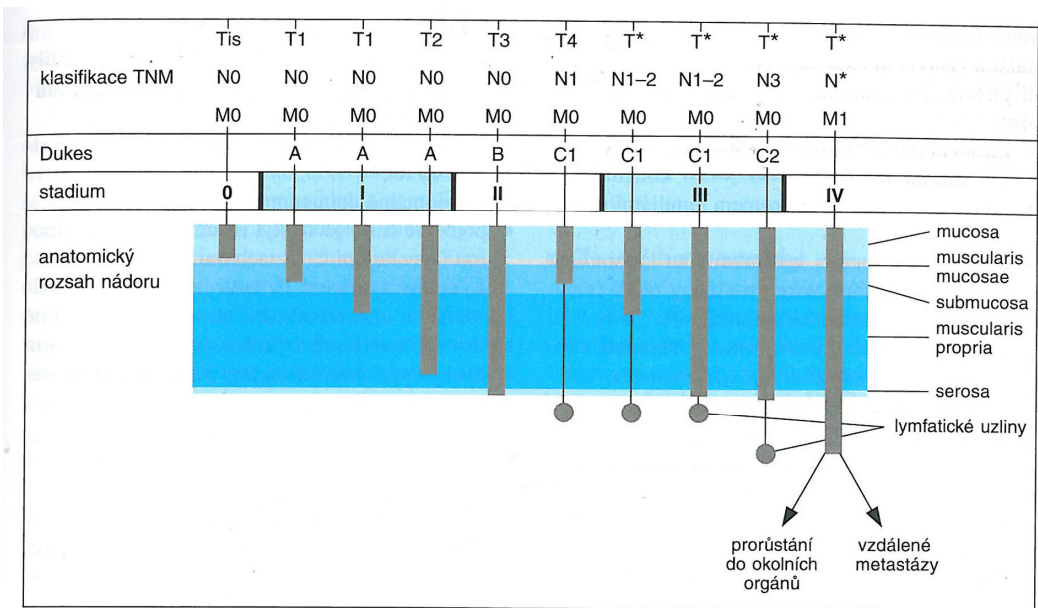
Stagingové systémy kolorektálního karcinomu

Dukesova klasifikace:
A - tumor neprorůstá muscularis propria
B - tumor prorůstá muscularis propria
C - postižení regionálních lymfatických uzlin
D - vzdálené metastázy

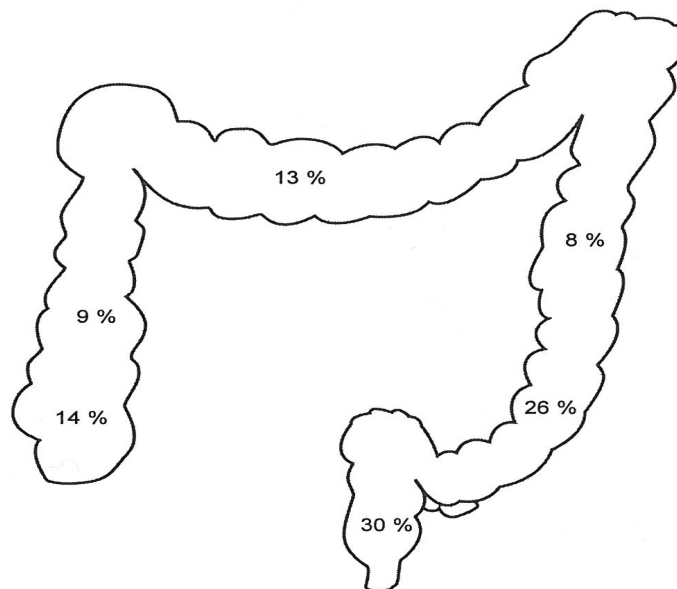
TNM klasifikace
TX - primární tumor nemůže být detekován
T0 - primární tumor nenalezen
Tis - karcinom in situ, neprorůstá bazální membránou endotelu
T1 - tumor proniká submukózou
T2 - tumor proniká muscularis propria
T3 - tumor proniká skrze muscularis propria do subserózy nebo do neperitonealizované perikolické či perirektální tkáně
T4 - tumor proniká viscerálním peritoneem nebo přímo do okolních orgánů a struktur
NX - regionální uzliny nemohou být posouzeny
N0 - bez metastáz v regionálních uzlinách
N1 - 1-3 metastázy v perikolických nebo perirektálních lymf.uzlinách
N2 - metastázy ve 4 nebo více lymf.uzlinách
N3 - metastázy v uzlinách podél cévních struktur
MX - přítomnost vzdálených metastáz nelze posoudit
M0 - vzdálené metastázy nejsou přítomny
M1 - vzdálené metastázy jsou přítomny

Stádia dle UICC
Stádium 0 - Tis, N0, M0
Stádium I - T1 nebo T2, N0, M0
Stádium II - T3 nebo T4, N0, M0
Stádium III - jakékoliv T, N1-3, M0
Stádium IV - jakékoliv T nebo N, M1

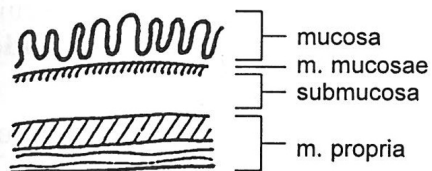
Příloha 1 - z: HOLUBEC, L. et. al.: Kolorektální karcinom, současné možnosti diagnostiky a léčby. 1. vyd. Praha: Grada 2000. ISBN 80-247-0636-9.



Příloha 2: Vzájemný vztah jednotlivých stagingových klasifikací a jim odpovídající histologický obraz. Z: KLENER, P., JIRÁSEK, V.: *Nádory tlustého střeva*. In: *Vnitřní lékařství*. 3. vyd. Praha: Galén, 2006. p. 615-620. ISBN 80-7262-431-8.



Příloha 3: Distribuce CRC podle jednotlivých etází kolorekta. Z: JABLONSKÁ, M. et. al.: *Kolorektální karcinom, časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada 2000. ISBN 80-7169-777-X.



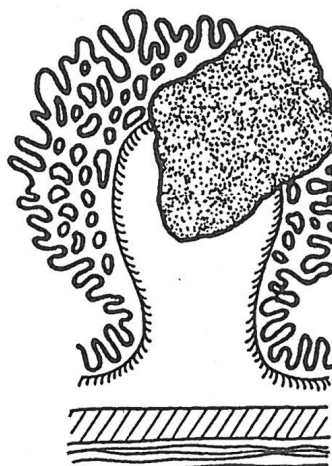
normální sliznice



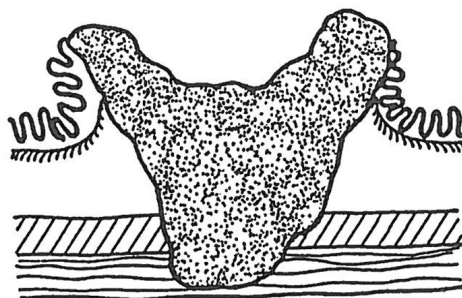
stopkatý tubulární adenom



tubulární adenom
s intramukózním karcinomem

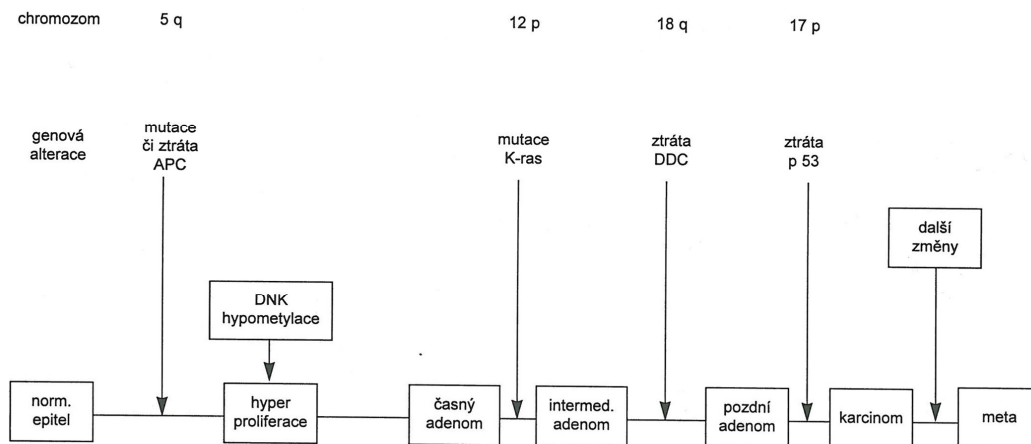


invazivní karcinom vznikající
v tubulárním adenomu

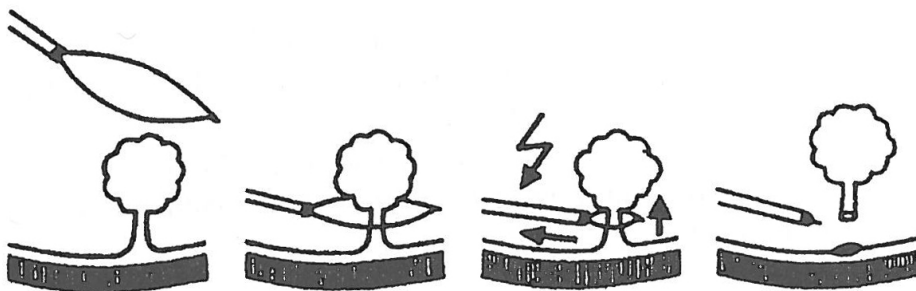


invazivní karcinom

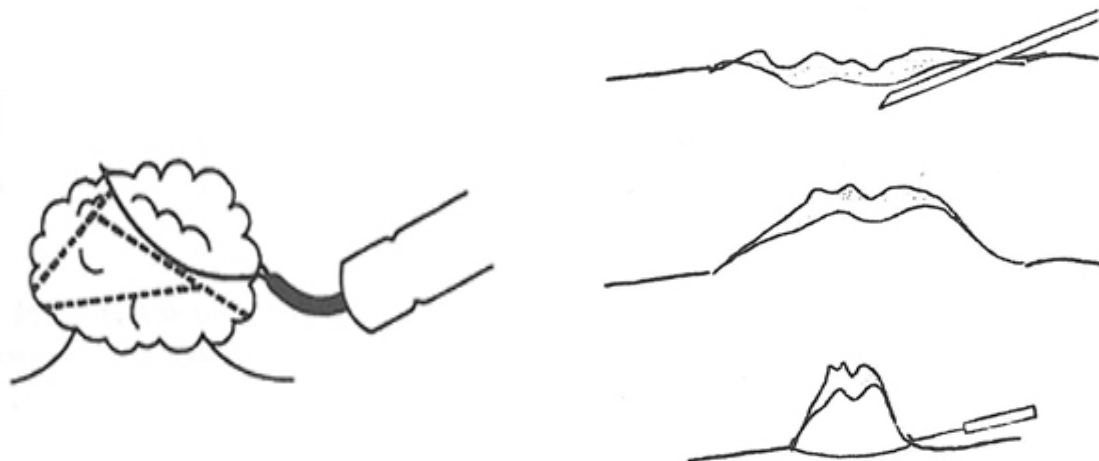
Příloha 4: Postupné histologické změny ve sliznici od normální sliznice až po invazivní karcinom. Z: JABLONSKÁ, M. et. al.: *Kolorektální karcinom, časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada 2000. ISBN 80-7169-777-X.



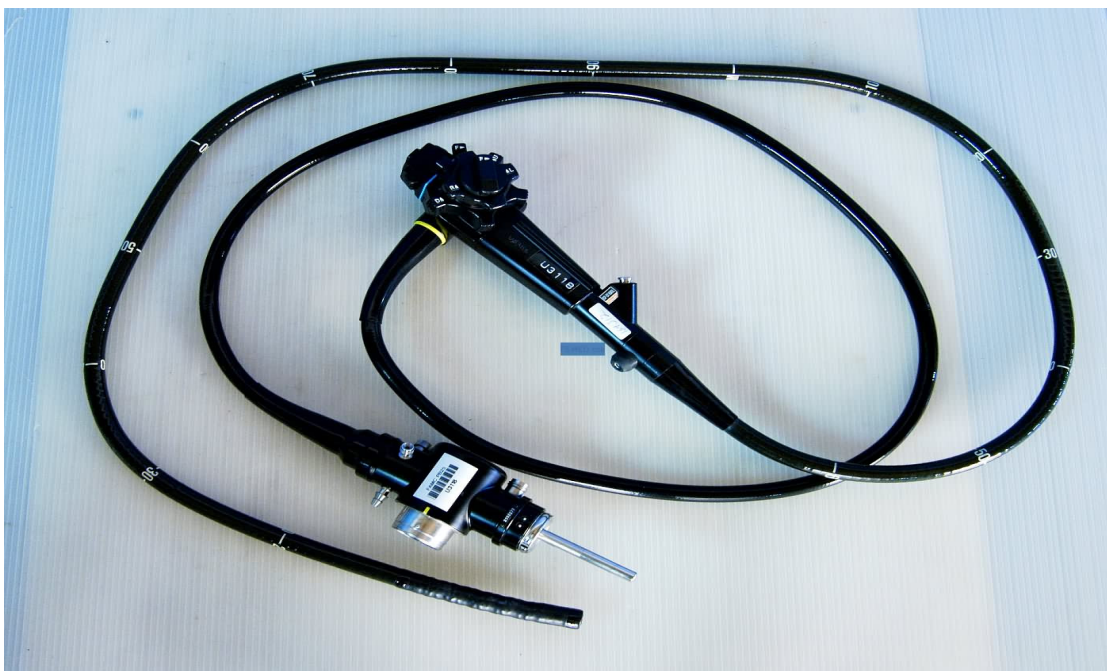
Příloha 5: Schéma vztahu mezi postupnými změnami genetické informace (mutacemi genů) a histologickým obrazem léze (jedna z mnoha možných cest karcinogeneze). Z: JABLONSKÁ, M. et. al.: *Kolorektální karcinom, časná diagnóza a prevence*. 1. vyd. Praha: Grada 2000. ISBN 80-7169-777-X.



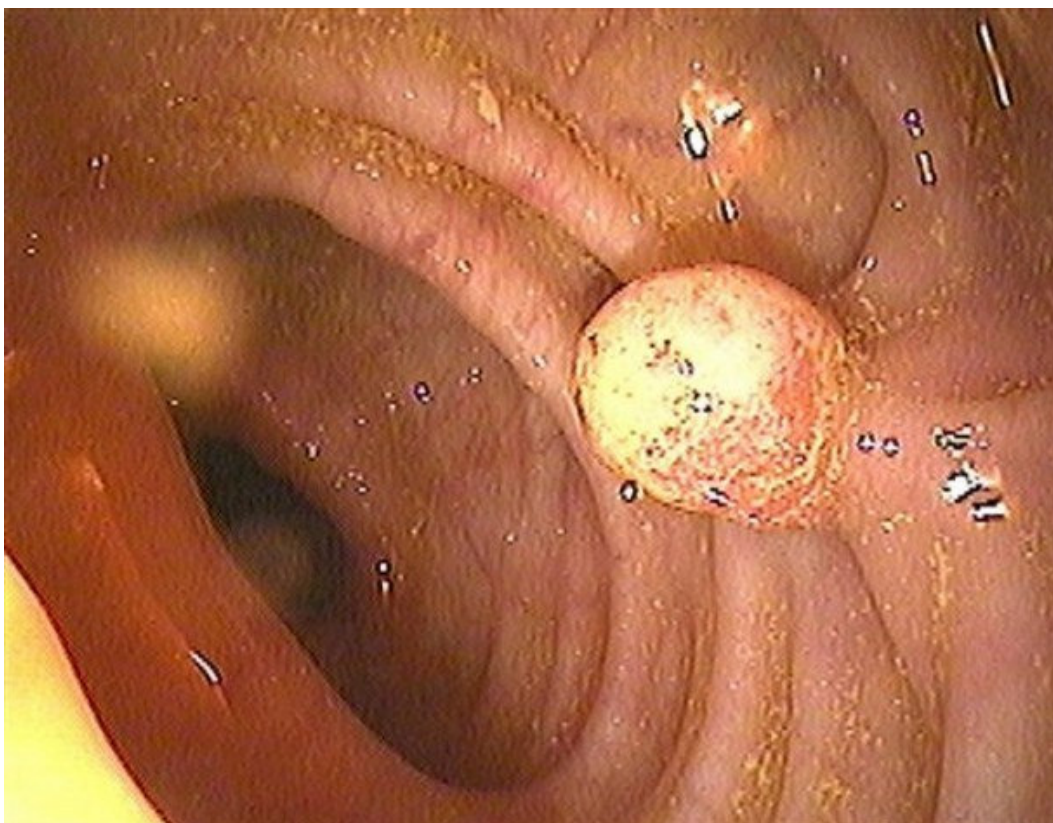
Příloha 6: Schéma endoskopické polypektomie. Z: HOLUBEC, L. et. al.: *Kolorektální karcinom, současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0636-9.



Příloha 7: Vlevo schéma polypektomického řešení přisedlého polypu tzv. metodou piece-meal, kdy se polyp odebírá na více dob. Vpravo řešení slizniční léze, tzv. mukózní resekce. Pod sliznicí se nejprve injikuje fyziologický roztok a vyvýšená se pak může snést. Z: HOLUBEC, L. et. al.: *Kolorektální karcinom, současné možnosti diagnostiky a léčby*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0636-9.



Příloha 8: Kolonoskop. [cit. 2009-01-13]. Zdroj: <http://www.pemed.com/endo/endo.htm>



Příloha 9: Polyp nalezený při kolposkopii. [cit. 2009-01-13]. Zdroj: www.daylife.com/photo/01VSalk4CP0Yd



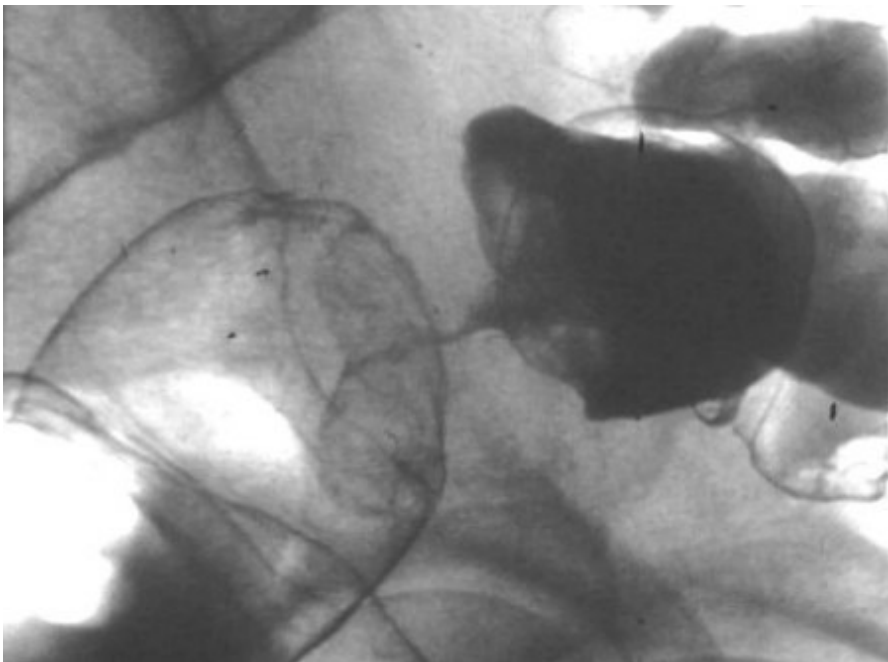
Příloha 10: Karcinom tračnicku při koloskopii. [cit. 2009-01-13]. Zdroj: www.images.google.com

ODBĚR STOLICE PACIENTEM - HCT TEST

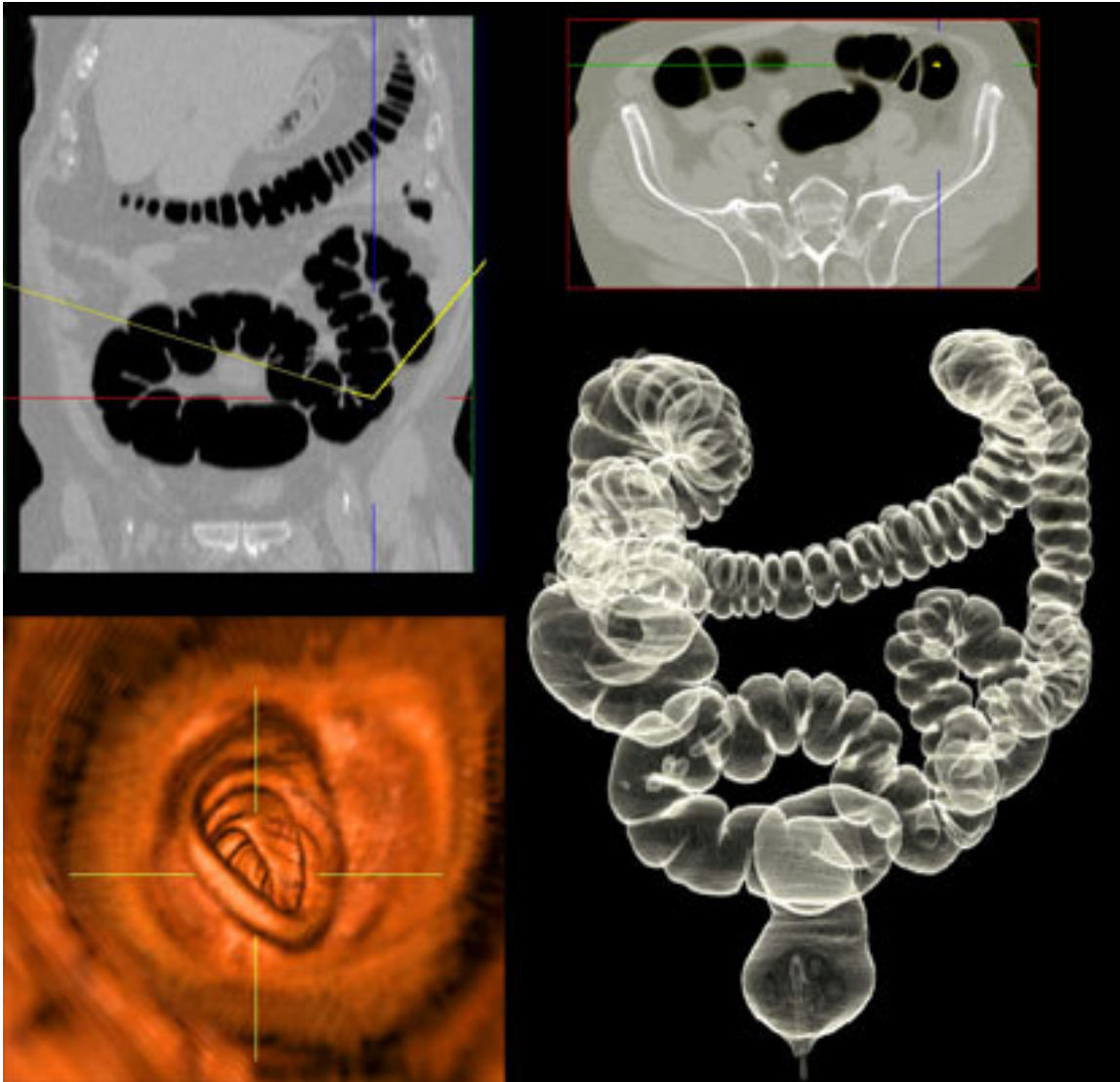
**PACIENT MÁ ODEBRAT STOLICI
3 STOLICE - 6 ODBĚRŮ
ŠPATLÍ JEMNĚ ROZETŘÍT NA FILTRAČNÍ PAPIREK**

349

Příloha 11: Příklad peroxidázového testu na okultní krvácení. Je nezbytné vyšetřit všech šest vzorků stolice. [cit. 2009-01-13]. Zdroj: <http://dec53.lf1.cuni.cz/Kocna/elearning/ocult1.htm>



Příloha 12: Kolorektální karcinom při vyšetření dvojkontrastní irigografií. [cit.2009-01-13]. Zdroj: http://www.surgical-tutor.org.uk/default-home.htm?system/abdomen/colorectal_ca.htm~right



Příloha 13: Výsledek vyšetření pomocí CTC. Vlevo dole je ze získaných dat zrekonstruovaný obraz lumen tračníku – díky tomuto zobrazování též název virtuální kolposkopie. Zbylé snímky ukazují, že CTC má potenciál přinést i řadu extrakolických nálezů. [cit. 2009-01-13]. Zdroj:

http://www.sdirad.com/PatientInfo/pt_virtual_colonoscopy.htm