

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence

Disertační práce

v oboru:

Prevence, náprava a terapie zdravotní a sociální problematiky dětí, dospělých a seniorů

Autor: MUDr. Radek Axman

Školitel: doc. MUDr. Věra Adámková, CSc.

2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci na téma „Kolorektální karcinom – rizikové faktory a prevence“ vypracoval samostatně a použil jen pramenů, které cituji a uvádím v seznamu literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své disertační práce, a to v nezkrácené podobě, elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

V Českých Budějovicích, 4. září 2009

Podpis.....

Poděkování

Děkuji paní doc. MUDr. Věře Adámkové, CSc. a panu prof. MUDr. Miloši Velemínskému, CSc., Dr.h.c. za cenné rady a připomínky při sestavování této práce. Také děkuji paní Mgr. Jeleně Skibové za statistické zpracování výsledků.

Radek Axman

Abstract

The colorectal cancer is one of the most commonly found malignities. It even occupies the first place among the Czech male population. Although a considerable part of the colorectal cancer related issues has already been clarified, there is still no particular information on its prevention. Risk- or potentially risk factors that contribute to the genesis of this disease are known, as well as its highly risk syndromes, and dispensary programs have been elaborated. Nevertheless, the colorectal cancer prevalence is increasing among the Czech population. The colorectal cancer is a disease that has a large social impact.

In the theoretical part, the author presents an overview of the colorectal cancer prevalence worldwide, in the Czech Republic, and in the South Bohemian region. Furthermore, there is provided a more detailed explanation of factors contributing to the genesis of the disease. The carcinogenesis itself is described. Other sections deal with colorectal cancer symptoms, diagnosis and therapy. An extensive section is dedicated to the prevention with emphasis on dispensary program and population screening.

In the research part, a data set of 315 patients operated for a colorectal carcinoma is evaluated. Number, age, sex, tumour clinical stage and surgery data are evaluated, and in addition the residence, familiar status and job data are presented. Attention is paid to the occurrence of risk factors in this group, such as obesity, smoking, family or personal colorectal cancer history, or cholecystectomy history. Since the age is a risk factor that concerns everyone, the studied group was subject to a more detailed examination. It was found that the colorectal cancer occurred in this group in an earlier age in comparison to official national statistic data. Should this trend continue to be confirmed even in the future, it should be considered to focus the screening measures also on younger age groups.

Obsah

Obsah	5
1 TEORETICKÁ ČÁST	7
1.1 Úvod do problematiky	7
1.2 Epidemiologie	8
1.2.1 Geografické variace	8
1.2.2 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu ve světě	9
1.2.3 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v České republice.....	11
1.2.4 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v jihočeském regionu .	18
1.3 Etiologie kolorektálního karcinomu	19
1.3.1 Endogenní (genetické) faktory.....	19
1.3.1.1 Vrozené formy kolorektálního karcinomu.....	19
1.3.2 Exogenní faktory.....	21
1.3.2.1 Neovlivnitelné faktory	21
1.3.2.1.1 Věk.....	21
1.3.2.1.2 Rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu a adenomu	22
1.3.2.1.3 Osobní anamnéza kolorektálního karcinomu a adenomu	23
1.3.2.1.4 Idiopatické střevní záněty (IBD).....	23
1.3.2.1.5 Cholecystektomie (CHE).....	24
1.3.2.1.6 Ostatní	24
1.3.2.2 Ovlivnitelné faktory	25
1.3.2.2.1 Vlákna.....	25
1.3.2.2.2 Obezita, fyzická aktivita	26
1.3.2.2.3 Tuky v potravě, hem	26
1.3.2.2.4 Mikronutrienty	27
1.3.2.2.5 Kouření a alkohol.....	28
1.3.2.2.6 Stres.....	28
1.4 Karcinogeneze.....	30
1.5 Klinické příznaky kolorektálního karcinomu	33
1.6 Diagnostika kolorektálního karcinomu.....	34
1.6.1 Endoskopické vyšetření	34
1.6.2 Histologické vyšetření	35
1.6.3 Ultrasonografie, CT	35
1.6.4 Další vyšetření	36
1.6.5 Staging	36
1.7 Léčba kolorektálního karcinomu	38
1.7.1 Chirurgická léčba.....	38
1.7.2 Nechirurgická léčba	40
1.7.2.1 Radioterapie	40
1.7.2.2 Chemoterapie	41
1.7.2.3 Další	41
1.8 Prevence	43
1.8.1 Primární prevence	43

1.8.2	Sekundární prevence	44
1.8.2.1	Screening.....	44
1.8.2.2	Dispenzární programy vysokorizikových skupin	45
1.8.3	Terciální prevence.....	48
1.8.4	Kvartérní prevence.....	48
1.8.5	Chemoprevence.....	49
1.8.5.1	Rozdělení chemoprevence	50
1.8.5.2	Látky s chemopreventivním účinkem.....	50
1.8.5.3	Reálné možnosti chemoprevence kolorektálního karcinomu	53
1.9	Sociální dopady léčby kolorektálního karcinomu.....	54
1.9.1	Pracovní neschopnost.....	54
1.9.2	Stomie	55
1.9.3	Změny v sexuálním životě	55
1.9.4	Jiné následky	56
1.9.5	Ztráta soběstačnosti.....	56
2	VÝZKUMNÁ ČÁST	57
2.1	Cíl práce	57
2.2	Hypotéza	57
2.3	Metodika	58
2.4	Výsledky	60
2.4.1	Počet pacientů	60
2.4.2	Věk.....	62
2.4.3	Lokalizace tumoru	71
2.4.4	Klinické stadium	85
2.4.5	Operace	88
2.4.6	Stomie	90
2.4.7	Obezita	91
2.4.8	Kouření	93
2.4.9	Zhoubný novotvar v osobní a rodinné anamnéze	95
2.4.10	Zjištění kolorektálního karcinomu v rámci screeningu	97
2.4.11	Stav po cholecystektomii	99
2.4.12	Rodinný stav	101
2.4.13	Bydliště	103
2.4.14	Zaměstnání	104
2.4.15	Úmrtí	106
2.5	Diskuse.....	107
3	ZÁVĚR.....	110
4	Seznam použitých zdrojů.....	112
5	Klíčová slova	122
6	Seznam zkratk	123
7	Přílohy	

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Úvod do problematiky

Kolorektální karcinom (KRK) je jedna z nejčastějších malignit vyskytujících se v naší populaci. Je nejčastěji se vyskytujícím zhoubným nádorem zažívacího traktu. U mužů se v celosvětovém měřítku sice ještě častěji vyskytuje karcinom plic a u žen karcinom prsu, ale v české mužské populaci je již nejčastěji se vyskytující malignitou a jeho incidence nás, bohužel, katapultuje na vrcholné místo. Proč se karcinom tlustého střeva a konečníku vyskytuje v tak masivním počtu, co je jeho příčinou, jaké jsou rizikové faktory, jakou účinnou prevenci můžeme aplikovat apod., to jsou otázky, na které stále neexistuje jasná odpověď. Podle poznatků současné vědy a medicíny je již velká část problému malignit kolorekta objasněna, ale otázky týkající se rizikových faktorů a prevence jsou ještě značně nekonkrétní. Velký pokrok zaznamenala medicína v diagnostice a léčbě maligních tumorů hlavně zavedením nových vyšetřovacích metod, operačních postupů a onkologických terapeutických schémat. Výskyt kolorektálního karcinomu a obecně nádorů zažívacího traktu je vysoký hlavně v ekonomicky rozvinutých oblastech světa, proto jsou tato onemocnění řazena k civilizačním chorobám. Etiologie je multifaktoriální, patogenetické mechanismy spočívají ve vzájemné interakci faktorů vnitřních (genetických) a faktorů zevních, mezi nimiž jsou hlavní role přisuzovány dietě a životnímu prostředí.

1.2 Epidemiologie

Epidemiologické studie zabývající se kolorektálním karcinomem poskytují důležitá data o frekvenci a rozložení tohoto onemocnění v populaci. Z těchto studií lze nepřímo vyvodit potenciální rizikové faktory, jejichž význam je dále zkoumán a ověřován v následných prospektivních kontrolovaných studiích.

Významným statistickým parametrem používaným v epidemiologii je incidence. Incidence udává počet nově nemocných jedinců (nových případů) k celkovému počtu jedinců ve sledované populaci za určité časové období. Oproti prevalenci, která hodnotí daný stav v určitý čas, incidence poukazuje na dynamiku onemocnění v populaci. Někdy se setkáváme s tzv. kumulativní incidencí, která na rozdíl od hrubé incidence přihlíží i k věkové struktuře populace, nebo mírou incidence, což je demografický ukazatel pro studium nemocnosti udávající počet nových případů onemocnění v daném časovém intervalu na celkový počet obyvatel (střední stav obyvatelstva). Pro srovnávání s údaji jiných zemí se používá přepočtení na evropský (ASR-E) či světový standard (ASR-W). Mortalita (úmrtnost) je parametrem udávajícím podíl zemřelých z určité skupiny za určité časové období.

1.2.1 Geografické variace

Incidence kolorektálního karcinomu se celosvětově výrazně liší (až dvacetinásobně). Nejčastěji se KRK vyskytuje ve vyspělých oblastech, zejména v průmyslových zemích euroamerické oblasti, Austrálii a na Novém Zélandu, naopak nejnižší výskyt je zaznamenáván v subsaharské Africe, Jižní Americe a většině asijských zemí, vůbec nejmenší výskyt je v Indii (tj. v oblastech s vysokým podílem rostlinné stravy). Téměř 70 % případů je zjištěno v rozvinutých zemích světa. Častěji se KRK vyskytuje mezi obyvateli velkých městských aglomerací v porovnání s lidmi žijícími na venkově. Tato fakta jasně zařazují onemocnění KRK mezi civilizační choroby. Pozoruhodné je, že u lidí žijících v místech s nízkou incidencí KRK se po přechodu do prostředí s vysokým výskytem KRK (např. japonské imigranti na Havaji)

po určité době incidence přiblíží hodnotám obvyklým pro danou oblast. Tyto údaje ukazují na vliv zevních (nejspíše nutričních) faktorů pro vznik KRK.¹ Naopak spíše na vliv genetických faktorů lze usuzovat u části populace americké Nebrasky a Arkansasu, kde byla zaznamenána vyšší incidence kolorektálního karcinomu proti okolí. Většina postižených byli potomci českých přistěhovalců, kteří do této oblasti přišli.²

1.2.2 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu ve světě

Kolorektální karcinom (tj. karcinom tlustého střeva a konečníku) je třetí nejčastější malignitou v lidské populaci. U mužů se častěji vyskytuje zhoubný novotvar plic – bronchogenní karcinom (vůbec nejčastěji se vyskytující malignita), u žen pak karcinom prsu. V roce 2002 bylo podle odhadu Světové zdravotnické organizace (WHO) zjištěno asi 1 023 000 případů nově diagnostikovaných onemocnění KRK (v roce 1996 to bylo 875 000 případů), z toho 550 000 u mužů a 473 000 u žen (tj. 54 % u mužů a 46 % u žen). Podle těchto čísel tvořil KRK asi 9,4 % celosvětového výskytu zhoubných novotvarů.³ Incidence v některých zemích má klesající tendenci (např. v roce 1985 byla v USA incidence 38 nemocných na 100 000 obyvatel a rok, o 10 let později poklesla na 31), v jiných je trend právě opačný (např. střeoevropské země - incidence se, i když v posledních letech již pomaleji, stále zvyšuje). Hodnoty incidence KRK v některých zemích jsou překvapivě nízké – např. Nigérie udává 3,4 případů na 100 000 obyvatel a rok, ale zde je nutno přihlídnout i k délce života v těchto zemích.⁴

V roce 2002 zemřelo ve světě na KRK 528 000 osob – 278 000 mužů (7,3 % úmrtí na malignitu) a 250 000 žen (8,6 %), což představuje 4., resp. 5. místo v četnosti úmrtí na zhoubné novotvary. Častěji muži umírali na zhoubný novotvar plic (22,3 %), žaludku (11,3 %) a jater (11,0 %), ženy pak na karcinom prsu (14,0 %), plic (11,3 %), děložního hrdla (9,3 %) a žaludku (8,7 %).⁵

¹ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

² Kolorektální karcinom patří mezi nejlépe ovlivnitelná a léčitelná onkologická onemocnění.

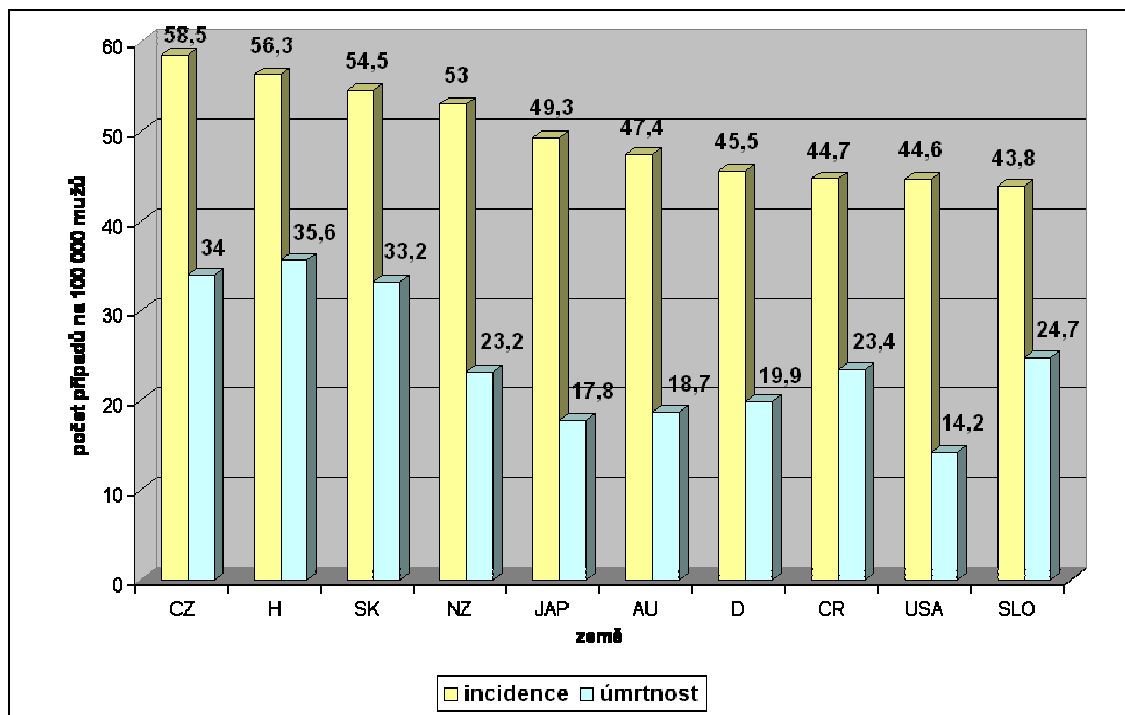
³ PARKIN, D. M. et al. Global cancer statistics, 2002, p. 74-108.

⁴ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

⁵ ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

Ve světovém měřítku je situace ve standardizované incidenci kolorektálního karcinomu u českých mužů nejhorsí na světě před Maďarskem, Slovenskem a Novým Zélandem, v úmrtnosti patří České republice těsně druhá příčka za Maďarskem (graf 1).

Graf 1 Standardizovaná incidence a úmrtnost na KRK – muži – rok 2002

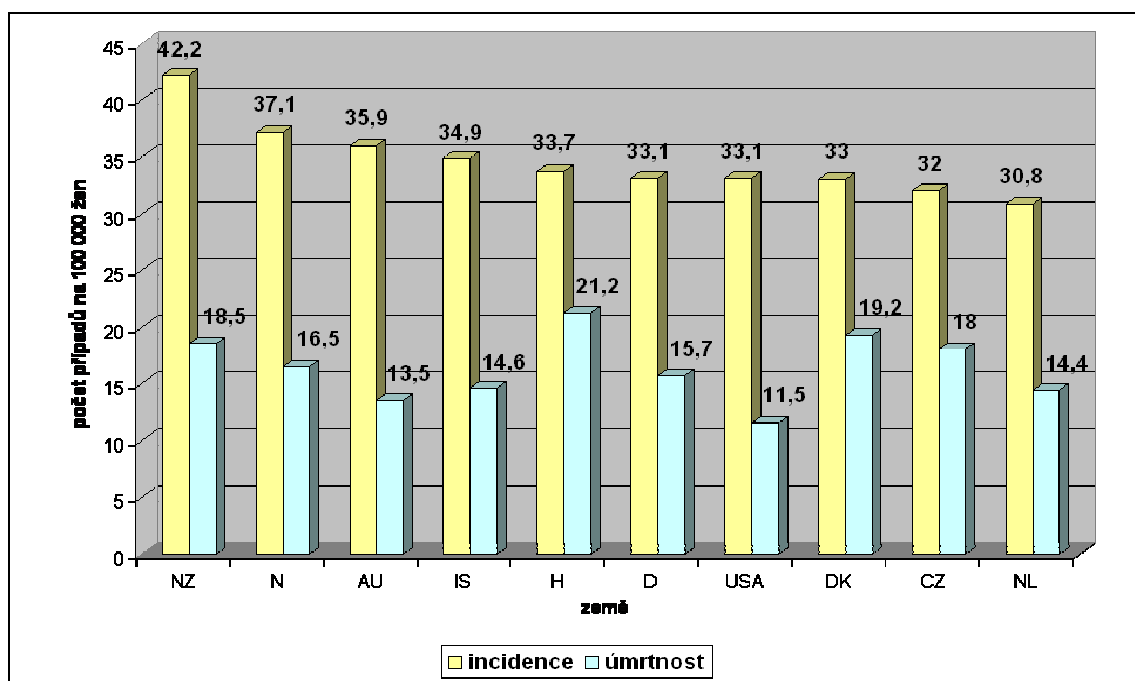


(Zdroj dat: IARC-GLOBOCON 2002)

U žen je situace v incidenci kolorektálního karcinomu poněkud příznivější, obsazují až 9. místo, ale ve standardizované úmrtnosti zauímají pomyslnou 4. příčku žebříčku (graf 2).⁶

⁶ FERLAY, J. et al. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*.

Graf 2 Standardizovaná incidence a úmrtnost na KRK – ženy – rok 2002



(Zdroj dat: IARC-GLOBOCON 2002)

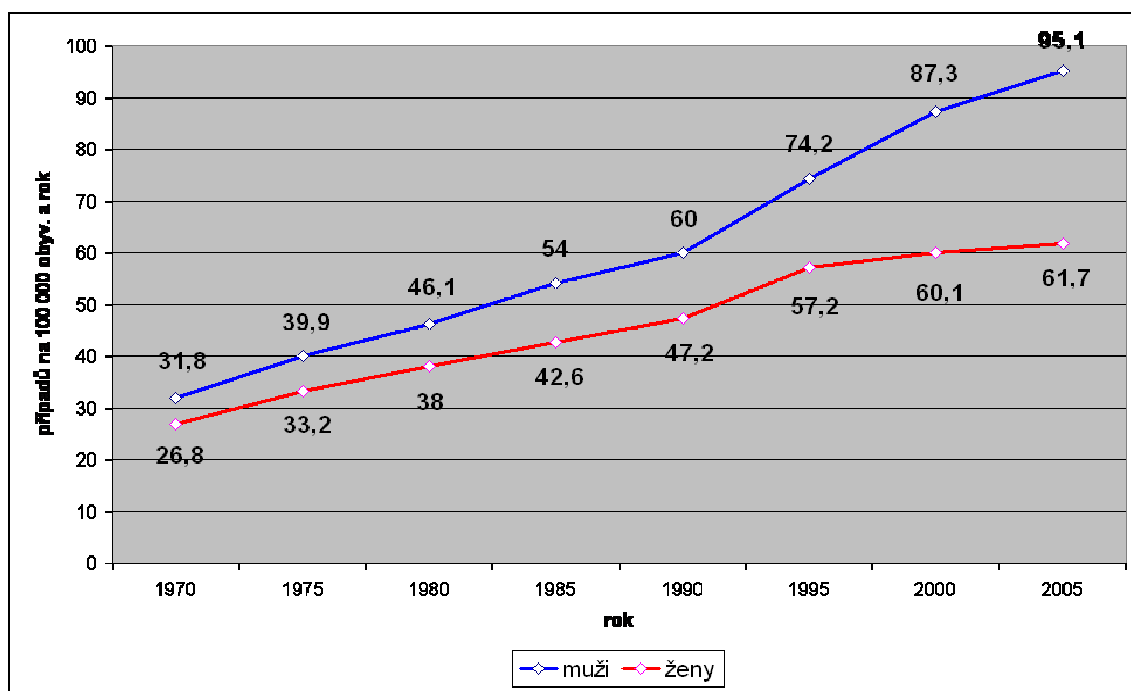
1.2.3 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v České republice

Výskyt kolorektálního karcinomu v České republice je z evropského i celosvětového hlediska nadprůměrný. Naše republika zaujímá těsně za Maďarskem druhou příčku v žebříčku nejvyšší úmrtnosti na KRK v Evropě. Vzhledem k tomu, že maligní onemocnění jsou v České republice sledována a zaznamenávána v registru nádorů již od roku 1959 a od roku 1970 jsou v něm publikována i úmrtnostní data, jsou údaje o incidenci a mortalitě přehledné a snadno srovnatelné. V roce 1976 byl založen Národní onkologický registr (NOR), ve kterém jsou od roku 1979 evidovány údaje i o ca in situ⁷. Od počátku sledování se incidence kolorektálního karcinomu zvýšila více

⁷ ÚZIS ČR. Národní onkologický registr.

než trojnásobně – toto je značně znepokojující údaj. Vývoj incidence KRK je znázorněn v následujícím grafu (graf 3).⁸

Graf 3 Vývoj incidence KRK v ČR v letech 1970 – 2005



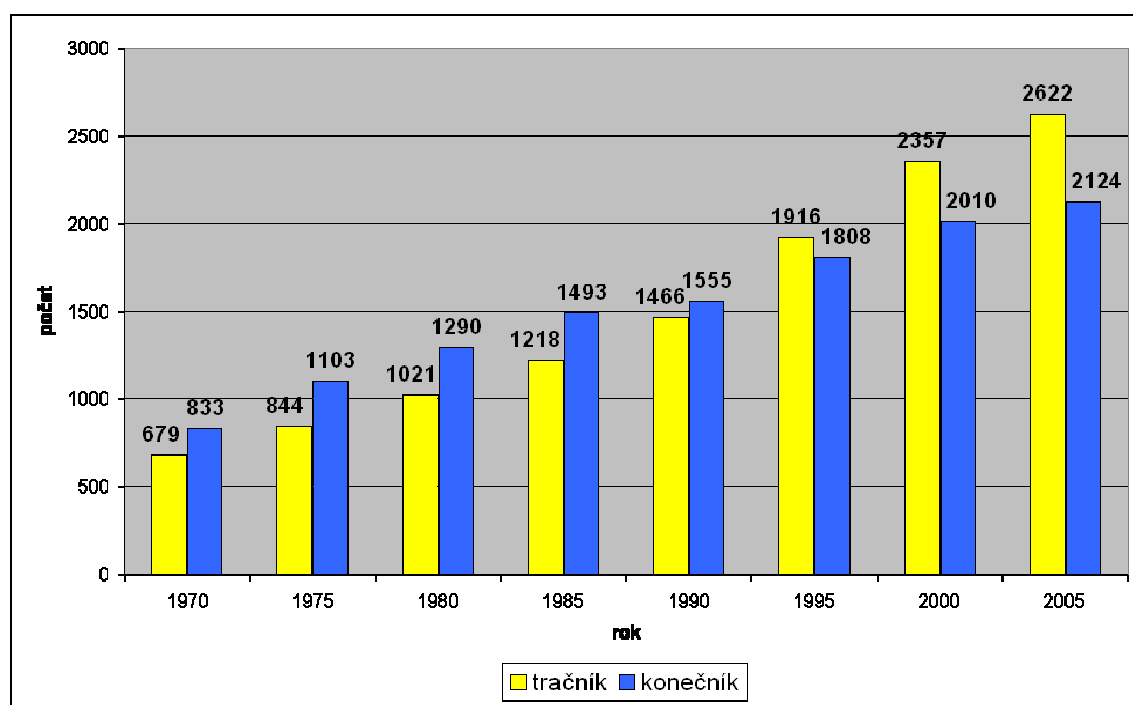
(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

V roce 2002 se KRK se 4 863 případy (19 % ze všech zhoubných novotvarů) poprvé dostal v četnosti výskytu u mužů na I. místo před karcinom plic, u žen zůstává v tomto roce s počtem 3 258 nových případů (13 %) na druhém místě za karcinomem prsu. Od vzniku registru nádorů do roku 2002 stoupla incidence KRK u českých mužů o 370 % (u karcinomů tlustého střeva o 570 % a u karcinomů konečníku o 240 %), u žen se incidence zvýšila o 285 % (u karcinomů tlustého střeva o 435 % a u karcinomů konečníku o 205 %). V průběhu posledních 50 let se změnil poměr incidence karcinomu rekta a tlustého střeva – u mužů byl v 60. letech vyšší výskyt karcinomu rekta, v průběhu 90. let se tento poměr obrací a dnes je incidence karcinomu tlustého

⁸ ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*, s. 64-65.

střeva asi o 25 % vyšší než incidence karcinomu rekta. U žen je vývoj odlišný - od 60. let jsou incidence obou zhoubných novotvarů vyrovnané, teprve v průběhu 80. let se začíná zvyšovat incidence karcinomu tlustého střeva a v současnosti převyšuje incidenci karcinomu rekta téměř o 50 %.⁹ Jen mírně povzbudivý je údaj, že incidence kolorektálního karcinomu v české populaci v posledních letech již nestoupá tak strmě, dokonce v absolutních číslech dochází k poklesu (např. při srovnání roku 2002 a 2003). Při přepočtu na světový standard však incidence takto optimisticky nevyhlíží – v horizontu let 2000 až 2005 se její hodnoty jen nepatrně snižují. Incidence kolorektálního karcinomu v absolutních číslech v letech 1970 – 2005 je znázorněna v následujících grafech (u mužů - graf 4 a u žen - graf 5).¹⁰

Graf 4 Vývoj incidence KRK v ČR u mužů v letech 1970 – 2005 v absolutních číslech

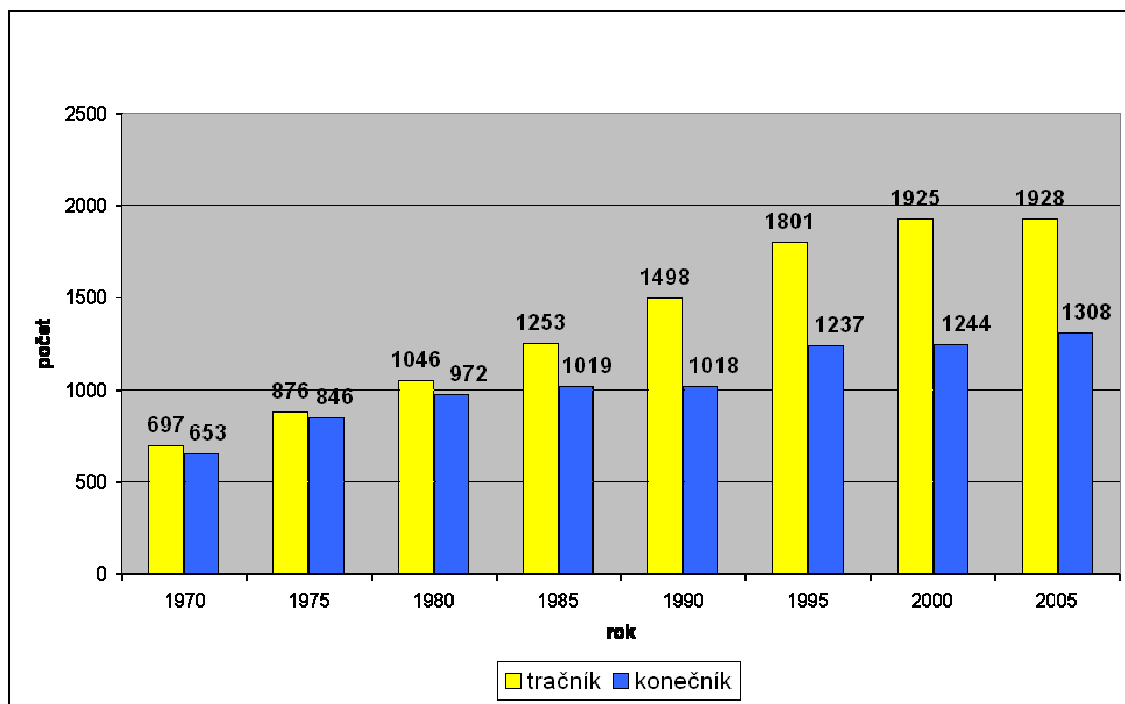


(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

⁹ ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

¹⁰ ÚZIS ČR. Novotvary 2005 ČR, s. 72-73.

Graf 5 Vývoj incidence KRK v ČR u žen v letech 1970 – 2005 v absolutních číslech



(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

Podle posledních dostupných informací bylo v roce 2006 hlášeno 7 801 případů zhoubného novotvaru kolorekta, přitom většina případů tohoto typu nádoru je lokalizována v tlustém střevě (4 528 případů, tj. 58 % z celkového počtu zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku). Stejně jako v minulých letech byl i v roce 2006 pozorován vyšší počet diagnostikovaných případů kolorektálního karcinomu u mužů (4 573 případů) než u žen (3 228 případů).¹¹ Je patrné odlišné věkové složení incidence podle pohlaví – kolorektální karcinom je u žen v průměru diagnostikován ve vyšším věku než u mužů. Více než 40 % žen bylo v roce 2006 starších 75 let, mužů v této věkové kategorii bylo necelých 30 %. Standardizovaná incidence a standardizovaná míra úmrtnosti na zhoubný novotvar kolorekta má v posledních letech u obou pohlaví mírně klesající tendenci.¹²

¹¹ ÚZIS ČR. Aktuální informace č. 06/09 - Zhoubné nádory v roce 2006.

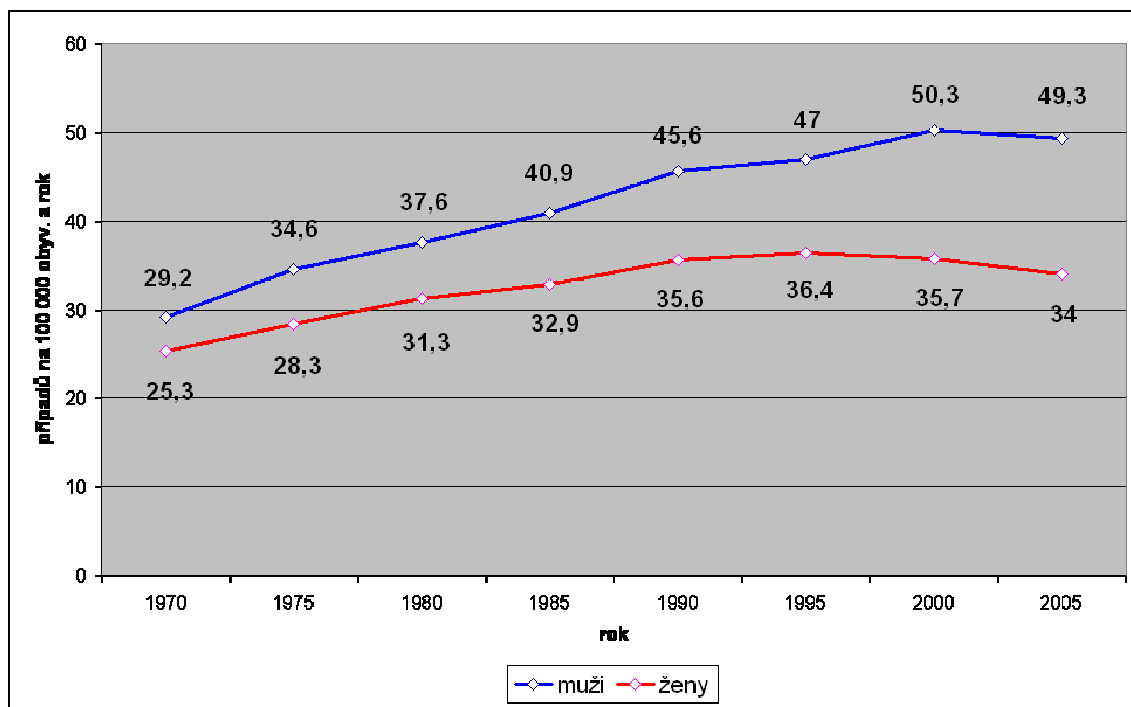
¹² ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

Nejčastější příčinou úmrtí na malignitu je u mužů stále karcinom plic (28 %), úmrtí na kolorektální karcinom je na druhém místě s četností 16 % - tj. 2 460 případů v roce 2005. U žen došlo v roce 2001 k přesunu úmrtí na zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku na první místo (15 % - 1 911 případů) před počet žen zemřelých na zhoubný novotvar prsu (14,9 %). Od roku 1970, kdy jsou v registru nádorů publikována i úmrtnostní data, se zvýšila úmrtnost mužů na kolorektální karcinom o 77 %, což je výrazně nižší nárůst ve srovnání s incidencí za stejné období (198 %), u žen činil tento nárůst 43 %, u incidence o 136 %. Úmrtnost na karcinom tlustého střeva byla u mužů na počátku 70. let o 25 % nižší ve srovnání s úmrtností na karcinom rekta, v 90. letech došlo k vyrovnání a nyní úmrtnost na zhoubný novotvar tlustého střeva převyšuje úmrtnost na zhoubný novotvar konečníku o 50 %. U žen byla od počátku sledování úmrtnost na karcinom tlustého střeva vyšší, v 60. letech o 20 %, dnes dosahuje téměř 60 %.¹³ Výrazně rozdílná jsou i srovnání incidence v závislosti na věku, po 50. roce dochází k výraznému nárůstu a tyto rozdíly se zvětšují až do nejvyšších věkových skupin. Vývoj úmrtnosti na kolorektální karcinom v České republice v letech 1970 – 2005 je znázorněn v grafu 6.¹⁴

¹³ ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

¹⁴ ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*, s. 74-75.

Graf 6 Vývoj úmrtnosti na KRK v ČR v letech 1970 – 2005



(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

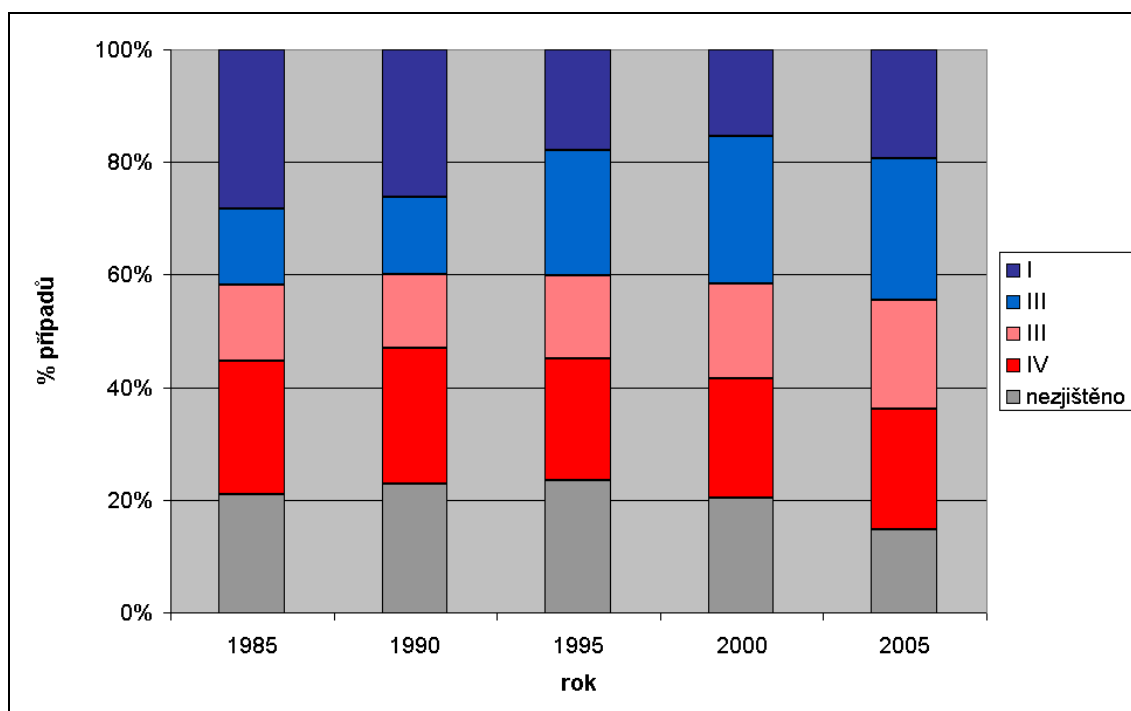
Nespecifickým, ale v nádorové epidemiologii celosvětově uznávaným parametrem je tzv. *mortality/incidence index*. Tento index vypovídá o závažnosti onemocnění, včasné diagnóze, účinné terapii a prognóze novotvaru, udává se v procentech. Na základě tohoto parametru se novotvary rozdělují do 3 skupin: 1. s velmi dobrou prognózou (do 33 %), 2. s relativně dobrou prognózou (do 66 %) a 3. se špatnou prognózou (nad 66 %). Kolorektální karcinom u českých mužů s hodnotou 58 % představuje horší třetinu střední skupiny (např. USA 34 %, Maďarsko 63 %). Ženy s 56 % na tom ovšem v celosvětovém srovnání nejsou lépe (USA 35 %, Maďarsko 61 %). Tyto výsledky nepřímou ukázkou naznačují na pozdní diagnostiku kolorektálního karcinomu v naší populaci.^{15,16}

¹⁵ International Agency for Research on Cancer. *Cancer Mondial*.

¹⁶ ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

Dalším nepříznivým ukazatelem pro českou populaci je srovnání klinických stadií kolorektálního karcinomu. Při srovnání klinických stadií v průběhu posledních 15 let je zřejmý jen nepatrný nárůst diagnostikovaných stadií I a II, snižuje se počet nezjištěných stadií, ale v celkovém počtu se téměř vůbec nezměnilo procentuální zastoupení pokročilých stadií III a IV (graf 7).^{17,18}

Graf 7 Vývoj zastoupení klinických stadií KRK v ČR v letech 1985 – 2005



(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

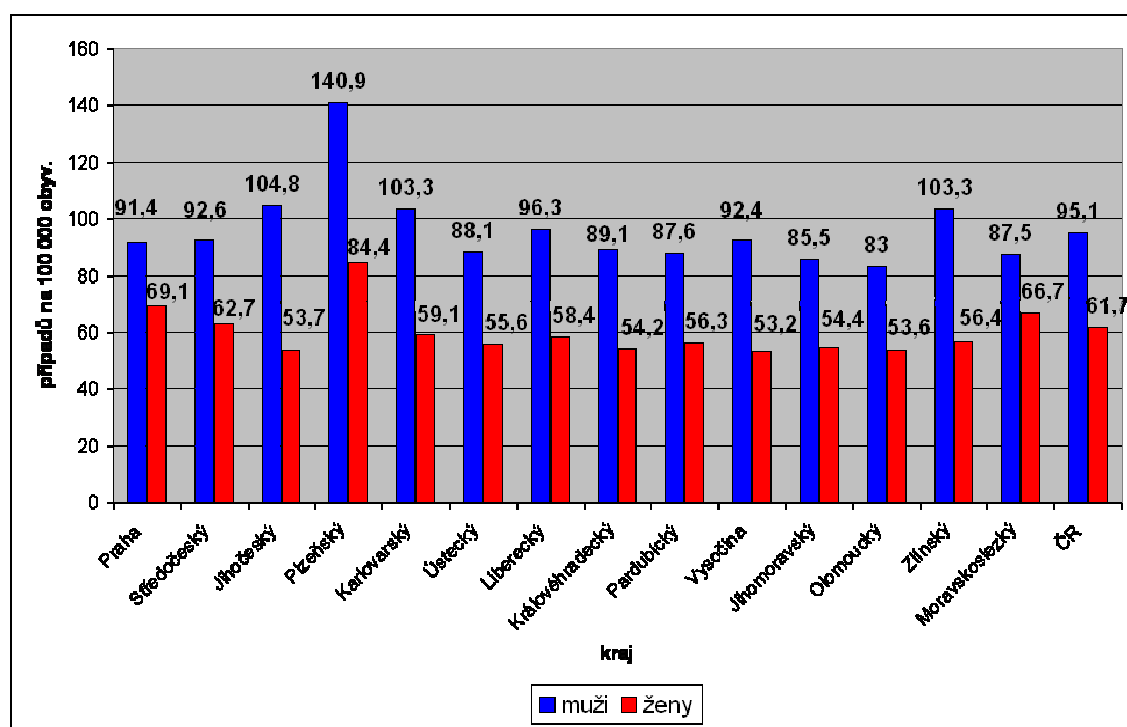
¹⁷ DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice.*

¹⁸ HORÁK, L. et al. Podílí se depistážní programy na stanovení časné diagnózy kolorektální rakoviny?, s. 33.

1.2.4 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v jihočeském regionu

Při srovnání celorepublikových údajů jsou patrné výrazné rozdíly v incidenci i mortalitě i v rámci jednotlivých krajů. U jihočeských mužů je incidence kolorektálního karcinomu opět jednou z nejvyšších v celé České republice, naproti tomu u žen je jednou z nejnižších (graf 8).

Graf 8 Incidence KRK v ČR v roce 2005 podle krajů a pohlaví



(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

V úmrtnosti předčí jihočeské muže jen muži Plzeňského kraje, hodnota úmrtnosti je výrazně nadprůměrná (57,8 na 100 000 obyvatel a rok, celorepublikový průměr je 49,3). Naopak při srovnání úmrtnosti žen (celorepublikový průměr je 36,5 na 100 000 žen) se ženy jihočeského regionu pohybují v průměru (hodnota 36,6).¹⁹

¹⁹ ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*, s. 146.

1.3 Etiologie kolorektálního karcinomu

Rozdíly mezi populacemi s různými stravovacími zvyklostmi, geografické variace ve výskytu kolorektálního karcinomu a zvýšená četnost onemocnění v některých rodinách jednoznačně nasvědčují významu těchto činitelů pro vznik vlastního onemocnění. Jako příčinné faktory tak můžeme označit genetické predispozice stejně jako vliv zevního prostředí. Pro určení preventivních opatření je nutné nejprve objasnit příčiny vzniku kolorektálního karcinomu. V tomto směru jsou současné poznatky ještě značně chudé. Jsou rozpoznány některé genetické (endogenní) faktory podílející se na vzniku malignit tlustého střeva a konečníku, z exogenních faktorů (výživa, zevní prostředí a další) je dnes jednoznačně ověřen vliv jen nepatrného zlomku zkoumaných.

1.3.1 Endogenní (genetické) faktory

Asi 15 % kolorektálních karcinomů má hereditární charakter, tzn., že jsou způsobeny vrozenou predispozicí ve formě dědičně přenesené genové poruchy. Do této skupiny patří familiární adenomatózní polypóza, hereditární nepolypózní kolorektální karcinom a přiřazujeme sem i tzv. familiární kolorektální karcinom.

1.3.1.1 Vrozené formy kolorektálního karcinomu

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autosomálně dominantně dědičné onemocnění, jehož základním projevem je přítomnost stovek až tisíců polypů v tlustém střevě a konečníku. Příčinou je zárodečná mutace v APC genu (Adenomatous Polyposis Coli), která se vyskytuje v prevalenci asi 1/8000. Osoby s FAP jsou vystaveny extrémnímu riziku další mutace a pravděpodobnost vzniku KRK je 100 % do 50 let.²⁰ U těžké (agresivní formy) lze na rozdíl od atenuované formy očekávat vznik KRK u postiženého jedince do 40 let věku. Z tohoto důvodu má

²⁰ PLEVOVÁ, P. et al. Familiární adenomatózní polypóza, s. 16-19.

screening u FAP rizikových skupin naprosto zásadní význam.²¹ U některých jedinců s projevy familiární polypózy byl nalezen intaktní gen APC, ale změny se projeví na genu MYH.²²

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) je autosomálně dominantní postižení, které představuje asi 4 % kolorektálních nádorů. Na rozdíl od FAP jeho výskyt neprovází množství polypů v tlustém střevě. Riziko vzniku KRK je značně vysoké, až 75 %.²³ Toto onemocnění je také označováno jako Lynchův syndrom, dříve i syndrom karcinomové rodiny (Cancer Family Syndrome). Primární příčinou je vrozená mutace některého genu ze skupiny MMR genů (hMLH1, hMSH2), které jsou odpovědné za náhodné opravy chyb při replikaci DNA.²⁴ Takto vzniklé tumory vykazují tzv. mikrosatelitní nestabilitu. Rozeznáváme dvě varianty onemocnění. Lynchův syndrom I je charakterizován vznikem malignity většinou v pravé části tračníku, s častým výskytem synchronních i metachronních nádorů. Pro Lynchův syndrom II je typické vysoké riziko mimostřevních malignit – především karcinomu endometria, ovária, žaludku, tenkého střeva a močových cest. Pro Turcotův syndrom, který je variantou HNPCC, je typický vznik mozkových nádorů (glioblastomů).²⁵

Asi u 10 % pacientů s kolorektálním karcinomem jsou stejně postiženi i příbuzní, i když nesplňují kritéria daná pro FAP nebo HNPCC (autosomálně dominantní dědičnost). Takové případy bývají označovány jako *familiární kolorektální karcinom (FCC)*. Jeho výskyt může mít původ v genetických vazbách, ale i v důsledku zatížení vnějšími faktory nebo i faktory náhodnými. FCC je na rozhraní vrozené a sporadické formy KRK.²⁶

²¹ KONVALINKA, D. et al. Presymptomatická diagnostika familiární adenomatózní polypózy (FAP) pomocí Protein Truncation Testu (PTT), s. 132-139.

²² KOHOUTOVÁ, M. et al. Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy, s. 475-479.

²³ PLEVOVÁ, P. et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom), s. 12-15.

²⁴ Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer. *Inherited Colorectal Cancer Registries*.

²⁵ Lynch syndrome. *Genetics Home Reference*.

²⁶ MINÁRIK, M.; MINÁRIKOVÁ, P. Genetika a biologie kolorektálního karcinomu, s. 68-73.

1.3.2 Exogenní faktory

Exogenní faktory můžeme rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné.

1.3.2.1 Neovlivnitelné faktory

Jako neovlivnitelné označujeme takové faktory, které jedinec získává během života (např. stárnutí, jiné onemocnění, důsledek řešení jiných zdravotních problémů) nebo které má v rámci onemocnění svých příbuzných. K neovlivnitelným faktorům řadíme věk, anamnézu kolorektálního karcinomu, event. adenomu – osobní i rodinnou, stav po cholecystektomii, přítomnost idiopatického střevního zánětu (IBD) a některé další.

1.3.2.1.1 Věk

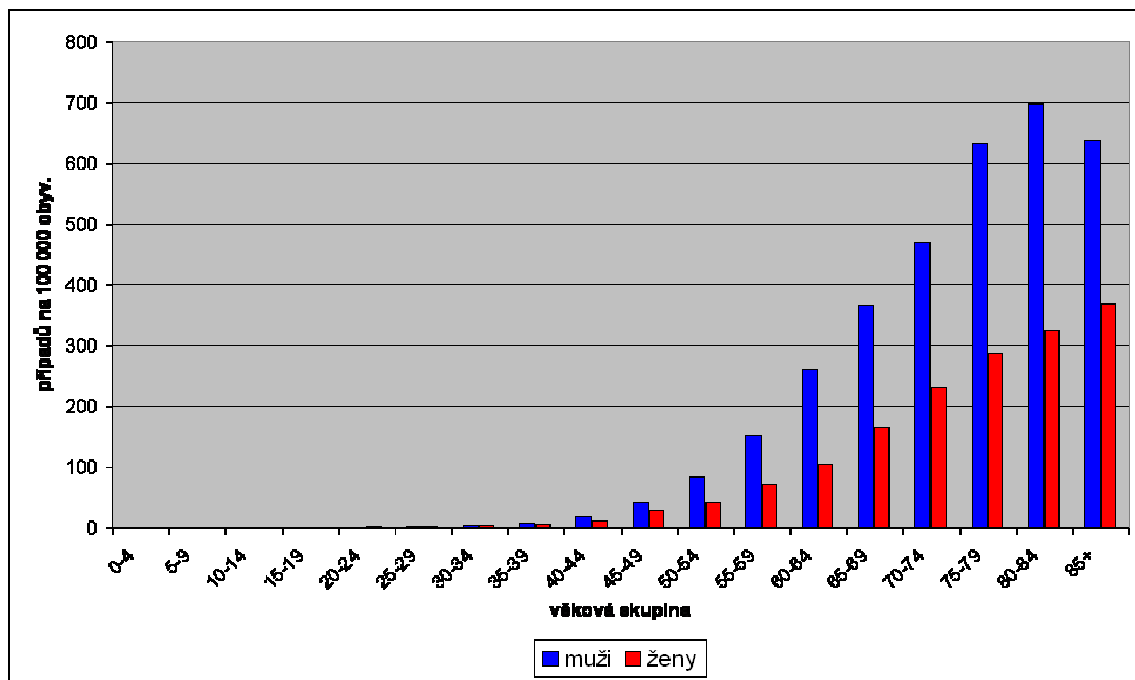
Věk je považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů kolorektálního karcinomu už jen z toho důvodu, že se – na rozdíl od ostatních – dotýká všech osob. Téměř 90 % všech nemocných je starších 50 let, před 40. rokem věku je jeho výskyt minimální, i když dnes již není vzácný, výjimkou nejsou ani jedinci s prokázaným kolorektálním karcinomem před 30. rokem věku.^{27,28} U hereditárních forem kolorektálního karcinomu lze věk považovat za kritický faktor – je zde téměř jisté, že u postiženého jedince se maligní novotvar tračníku nebo konečnicku objeví mezi 30. a 40. rokem věku (zvláště u agresivní formy FAP). Dříve byl považován za nepříznivý prognostický faktor výskyt karcinomu v mladším věku, ale dle četných studií není prognóza při adekvátní léčbě odlišná od jiných věkových skupin. U mladších jedinců bývá častěji zjišťována pozitivní rodinná anamnéza.²⁹ Incidence karcinomu tračníku a rekta podle věkových skupin je znázorněna v grafu 9.

²⁷ PARAF, F.; JOTHY, S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study, p. 1222-1226.

²⁸ FRIČ, P.; ZAVORAL, M. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR, s. 221-224.

²⁹ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

Graf 9 Incidence KRK v ČR podle věkových skupin – rok 2005



(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

1.3.2.1.2 Rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu a adenomu

Pro zkoumání vlivu výskytu kolorektálního karcinomu u příbuzných bylo provedeno velké množství studií. Bylo zjištěno, že výskyt KRK u příbuzných I. stupně zvyšuje riziko onemocnění v běžné populaci dvoj- až trojnásobně. Podle rozsáhlé Negriho studie provedené v Itálii v 80. a 90. letech je relativní riziko pro karcinom tračnicku 3,2 a pro karcinom rekta 2,2. Je-li nemocný mladší 45 let, pak toto riziko stoupá na 5,2, resp. 6,3. Další zvýšení rizika lze očekávat, pokud je vyšší počet příbuzných I. stupně s anamnézou KRK.³⁰ Obdobně i anamnéza adenomových polypů tlustého střeva a konečníku u prvostupňových příbuzných zvyšuje riziko vzniku jak adenomových polypů, tak i karcinomu dvoj- až čtyřnásobně. Z těchto údajů vyplývá, že rodinná anamnéza adenomu či karcinomu je závažným rizikovým faktorem.

³⁰ NEGRI, E. et al. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy, p. 174-179.

1.3.2.1.3 Osobní anamnéza kolorektálního karcinomu a adenomu

Pacienti s diagnózou kolorektálního karcinomu mají vyšší riziko synchronního i metachronního nádoru tlustého střeva. Synchronní tumor se vyskytuje až u 7 % nemocných a nejčastěji bývá v jiné lokalizaci tlustého střeva. Pro prognózu nemoci je důležité stadium pokročilejšího tumoru a je shodná s prognózou u pacientů s jedním nádorem. Metachronní nádor se objevuje až u 5 % pacientů, přičemž polovina z nich se objevuje v rozmezí 5 až 7 let od zjištění primárního tumoru.³¹

Naprostá většina kolorektálních karcinomů vzniká z existujících adenomových polypů v tlustém střevě. Toto potvrzují četné epidemiologické, klinické i molekulárněgenetické studie. Sekvence adenom-karcinom je přesvědčivě ukázána v maligních polypech, kde buňky karcinomu vykazují shodné genetické i molekulární změny jako okolní adenom. Pro posuzování maligního potenciálu adenomu jsou důležité velikost (do 1 cm, 1-2 cm nebo větší než 2 cm), histologická struktura (tubulární, tubulovilózní nebo vilózní) a stupeň dysplázie (nízká, střední a těžká). Obecně lze konstatovat, že čím je adenom větší, s přítomností vilózních změn a s těžší dysplázií, tím je vyšší riziko maligní přeměny polypu. Výskyt adenomu, stejně jako karcinomu, stoupá s věkem. Přeměna adenomu v karcinom, zvláště invazivní, je postupný a dlouhodobý proces (trvá 5–10 let) a ne všechny adenomy vedou ke vzniku karcinomu. Kumulativní riziko přeměny adenomu v karcinom je odhadováno po 5 letech na 2,5 %, po 10 letech ale již na 8 % a po 20 letech od diagnózy adenomu již na vysokých 25 %. Ze všech těchto údajů vyplývá nezbytnost odstranění adenomových polypů. Předpokládá se, že odstranění všech polypů z tlustého střeva a konečníku by mělo zabránit vzniku kolorektálního karcinomu v následujících 5–10 letech. Polypektomie (nejčastěji endoskopická) je významným profylaktickým faktorem.³²

1.3.2.1.4 Idiopatické střevní záněty (IBD)

Vyšší riziko vzniku kolorektálního karcinomu přináší hlavně ulcerózní kolitida. Toto riziko stoupá zejména s délkou trvání onemocnění a rozsahem postižení střeva. Nejvíce ohroženi jsou pacienti s difúzním postižením tračníku. Nebyl prokázán vliv

³¹ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

³² BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

aktivity zánětu, síly první ataky ani věku pacienta v době začátku onemocnění. Kumulativní riziko vzniku karcinomu se pohybuje mezi 7 a 30 % po 25letém trvání nemoci. Předstupněm vzniku karcinomu v tračníku u pacientů s ulcerózní kolitidou jsou dysplastické změny na sliznici. Podle sekčních studií se karcinom již vyskytuje v jiné části střeva u 25 % nemocných s prokázanými těžkými dysplastickými změnami. Je nutno odlišit sporadické adenomy od slizničních prominencí s dysplastickými změnami, které jsou značně rizikové pro vznik karcinomu. Velmi důležitý je tedy screening. Předpokládá se, že u pacientů s Crohnovou chorobou je pravděpodobnost rizika vzniku KRK menší než u pacientů s ulcerózní kolitidou.³³

1.3.2.1.5 Cholecystektomie (CHE)

Cholecystektomie je dle některých prací rizikovým faktorem vzniku kolorektálního karcinomu, a to hlavně karcinomu pravé části tračníku. Ovšem podle některých studií byl dokonce po CHE výskyt karcinomu levé části tračníku snížen.^{34,35} Podle výsledků většiny autorů ale nepředstavuje provedená cholecystektomie významněji zvýšené riziko.

1.3.2.1.6 Ostatní

Podle řady autorů existují i méně obvyklé faktory, které výrazně zvyšují riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Např. nemocní s prokázaným *Barettovým jícnem* jsou zatíženi až osminásobným rizikem vzniku KRK proti běžné populaci. Podobně i koincidence *primární sklerotizující cholangitidy* (PSC) při idiopatických střevních zánětech zvyšuje toto riziko, a to až pětinašobně. Proto by tito jedinci měli podstoupit vyšetření tlustého střeva a konečníku a být zařazeni do screeningového programu bez ohledu na dobu trvání nemoci.³⁶ Určitým zvýšeným rizikem jsou zatíženi i jedinci s jiným maligním onemocněním nebo jedinci již dříve pro malignitu kolorekta léčení.

³³ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

³⁴ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

³⁵ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

³⁶ LUKÁŠ, M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom, s. 113-118.

1.3.2.2 Ovlivnitelné faktory

Do široké skupiny ovlivnitelných exogenních faktorů zahrnujeme především výživové aspekty, dále vliv stresu, zevního prostředí apod. Patří sem faktory jak rizikové, tak i s protektivními účinky. Bylo provedeno velké množství studií, které potvrzují či naopak nepotvrzují nebo nevylučují vliv daného faktoru na vznik kolorektálního karcinomu. To ale neznamená, že by jim neměl být přikládán význam.

1.3.2.2.1 Vlákna

Za jeden z nejvýznamnějších protektivních faktorů byla vždy považována vlákna. Většina studií ukazuje na příznivý vliv zvýšeného příjmu vlákniny v potravě na snížení výskytu kolorektálního karcinomu i adenomových polypů. Mechanismem působení je pravděpodobně zvýšení objemu stolice a její rychlejší evakuace, tím dochází k diluci karcinogenně působících látek a snížení doby expozice střevní sliznice těmito látkami. V experimentu bylo zjištěno i snížení množství některých bakteriálních enzymů v tlustém střevě a snížení aktivace karcinogenů. Podobně i mastné kyseliny s krátkým řetězcem vznikající fermentací vlákniny mohou snížením pH v tlustém střevě příznivě ovlivnit karcinogenezi. Přesný mechanismus protekce vlákniny ale není dosud objasněn. Existují rozdíly mezi stravou obsahující převážně zeleninu, ovoce nebo vlákninu v cereáliích. Podle četných studií se zdá, že nejvýraznější efekt má vlákna obsažená v zelenině, jiné ovšem vliv vlákniny jako protektivního faktoru vůbec nepotvrzují. Problémem ovšem zůstává metodika těchto studií, protože při předpokladu nutnosti dlouhodobé protekce (tj. desítky let) a vysokých dávek přijímané vlákniny nad normu dané populace jsou proveditelnost a vyhodnocení značně omezené.³⁷ Neoddiskutovatelným zůstává ale příznivý vliv vlákniny na jiné civilizační choroby (kardiovaskulární nemoci) a současný příjem některých mikronutrientů v ovoci a zelenině obsažených. Zmíněné skutečnosti vedly v roce 1997 American Institute for Cancer Research k oficiálnímu konstatování, že „zvýšený příjem vlákniny pravděpodobně snižuje riziko vzniku kolorektálního karcinomu“.³⁸

³⁷ Význam konzumace vlákniny pro prevenci kolorektálního karcinomu se nedaří prokázat.

³⁸ World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, p. 216-251.

1.3.2.2.2 Obezita, fyzická aktivita

Obezita je významným rizikovým faktorem. Je prokázán až dvojnásobný výskyt karcinomu tlustého střeva a konečníku u obézních jedinců (hlavně u mužů, u žen je riziko o něco menší), pravděpodobně na podkladě zvýšené proliferační aktivity buněk. S obezitou je často spojen i zvýšený příjem tuků v potravě. Alarmujícím faktem je, že v české dospělé populaci je až 52 % obézních, z čehož 35 % spadá do kategorie nadváhy a 17 % do kategorie obezity. K nadměrné hmotnosti přispívají více muži (60 %) než ženy (47 %).³⁹ Obdobně je prokázán vyšší výskyt i u jedinců (většinou obézních) s hyperglykemií a hyperinzulinémií. Inzulin a tzv. inzulin-like růstové faktory mají významný mitogenní účinek ve sliznici tlustého střeva a buňkách adenomu a karcinomu (základ inzulinové hypotézy vzniku KRK). Je potvrzen i příznivý vliv fyzické aktivity. Její protektivní účinek je vysvětlován redukcí váhy a zlepšením metabolických pochodů kolem inzulinu, má příznivý vliv na harmonizaci trávicích pochodů a vylučování.⁴⁰

1.3.2.2.3 Tuky v potravě, hem

Vysoký obsah tuku v potravě pravděpodobně zvyšuje riziko kolorektálního karcinomu. Podle epidemiologických studií se KRK častěji vyskytuje u populací s vysokou spotřebou tuků, zvláště živočišného původu. Není důležité jen množství přijímaného tuku, ale hlavně jeho složení (prokarcinogenní účinek stoupá se zvýšeným obsahem omega-6-polynenasycených mastných kyselin). Varujícím příkladem je Japonsko, kde se v průběhu posledních 30 let zvýšila konzumace tuků o 180 % a současně se zvýšila i mortalita na kolorektální karcinom o 150 %.⁴¹ Tuk v potravě zvyšuje obsah cholesterolu a žlučových kyselin ve žluči a jejich následný vliv na sliznici tračníku, který se projevuje zvýšenou proliferací ve sliznici. Tuto hypotézu ale zpochybňují studie zabývající se konzumací masa.⁴² Podle těchto studií nemá vliv na střevní sliznici tuk, ale hem obsažený v tmavém mase, který způsobuje poškození sliznice tlustého střeva a hyperproliferaci epitelu. Vyššímu riziku jsou ale vystaveni

³⁹ Obezita.

⁴⁰ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

⁴¹ VYZULA, R.; ŽALOUDEK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 33-35.

⁴² CHAO, A. et al. Spotřeba masa a riziko vzniku kolorektálního karcinomu, p. 667-678.

i konzumenti uzenin a silně smaženého, pečeného či dlouhodobě tepelně upravovaného masa. Karcinom tračnicku se u této skupiny vyskytuje až třikrát častěji a karcinom rekta dokonce až šestkrát častěji než v kontrolním vzorku populace. Jiné studie naopak prokazují nižší výskyt KRK u populací s vysokou konzumací ryb a olivového oleje (protektivní účinek omega-3-polynenasycených kyselin a kyseliny olejové). Zajímavé výsledky přinesly studie zabývající se výživou vegetariánů. Bylo např. zjištěno, že u vegetariánů je riziko vzniku KRK až o 88 % nižší než v nevegetariánské populaci.⁴³ Z výzkumů vyplývá, že vegetariánská strava obsahuje nejen množství protektivních faktorů (vláknina, mikronutrienty), ale hlavně neobsahuje rizikové faktory – živočišné tuky a hem. Je uváděno, že v souvislosti s eliminací tuků a masa z potravy se tvoří menší množství žlučových kyselin a v důsledku změny spektra střevní flóry nedochází tak masivně k přeměně primárních žlučových kyselin na karcinogenně působící sekundární žlučové kyseliny. Pozitivní efekt má i častější vyprazdňování.⁴⁴

1.3.2.2.4 Mikronutrienty

Nedostatek některých mikronutrientů (vitamíny, stopové prvky, kyselina listová) může přispívat ke vzniku kolorektálního karcinomu. Bylo prokázáno, že nejen KRK, ale i jiné malignity se vyskytují častěji u populací s nízkým příjmem karotenu, riboflavinu, kyseliny askorbové nebo vápníku. Velký význam je přikládán kyselině listové. Její nedostatek způsobuje masivní inkorporaci uracilu do lidské DNA a dochází k chromozómovým změnám podobným při působení radiace. Obdobný účinek byl vysledován i u vitamínu B12 a B6.⁴⁵ Vliv sníženého příjmu mikronutrientů může částečně vysvětlovat skutečnost, že u populací s nízkou konzumací ovoce a zeleniny je přibližně dvojnásobně zvýšené riziko vzniku malignit včetně KRK. Protože mikronutrienty se vyskytují hlavně v ovoci a zelenině, které obsahují i jiné protektivní faktory (vláknina), lze jejich zvýšený příjem jen doporučit.

⁴³ FRASER, G. E. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists, p. 532-538.

⁴⁴ Vegetariánská strava.

⁴⁵ BOUGHTON, B. Vitamin B protects against colorectal cancer, p. 199.

1.3.2.2.5 Kouření a alkohol

Obdobně jako řada jiných malignit je i kolorektální karcinom častěji spojen s nikotinismem. Uplatnění karcinogenů obsažených v tabákovém kouři je pravděpodobně modifikováno polymorfismem v enzymatické výbavě hostitele. Aktivní kuřáci (nad 20 cigaret denně) mají více než dvojnásobně zvýšené riziko vzniku KRK, toto riziko narůstá s dobou kouření. Uvádí se, že téměř 20 % úmrtí na KRK je spojeno s kouřením.⁴⁶ Podle rozsáhlé prospektivní studie zahrnující americké veterány z vietnamské války autoři potvrdili odpovědnost kouření za 16 % úmrtí na karcinom tlustého střeva a 22 % na karcinom rekta.⁴⁷ Výraznější je ovšem vliv kouření na jiná maligní onemocnění (bronchogenní karcinom, karcinom močového měchýře).

Za významný rizikový faktor je také považován alkohol. Alkohol brání reparačním procesům DNA a způsobuje deficit kyseliny listové. Častější výskyt KRK u mužů je někdy připisován zvýšené konzumaci piva, některé studie ovšem vliv alkoholu na karcinom střeva vůbec neprokázaly. Přesto je alkohol považován za významný rizikový faktor bez závislosti na druhu alkoholického nápoje. Navíc častá kombinace nadužívání alkoholu a kouření může toto riziko výrazněji zvýšit.⁴⁸

1.3.2.2.6 Stres

Vliv stresu na vznik civilizačních onemocnění je jednoznačný. Nejedná se jen o stres fyzický, ale hlavně psychický. Na řešení krátkých občasných stresových epizod je lidský organizmus přizpůsobený, ale při dlouhotrvající stresové zátěži dochází ke zvýšení hladiny stresových hormonů, jejichž metabolické produkty působí toxicky, dochází ke snižování energetických rezerv, zvyšuje se krevní tlak, vzrůstá hladina cholesterolu, snižuje se hladina draslíku, potažmo se zvyšuje hladina sodíku apod. Tyto pochody mají také nepříznivý vliv na imunitní systém, dochází k jeho oslabení.

⁴⁶ STURMER, C. et al. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I, p. 1178-1181.

⁴⁷ VYZULA, R.; ŽALOUDEK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 33.

⁴⁸ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. *Kolorektální karcinom*, s. 86-95.

I když bylo v četných různě obsáhlých studiích zkoumáno velké množství látek, u kterých se předpokládá vliv na zvýšení či snížení rizika vzniku KRK, nedá se zcela jednoznačně určit, které jsou právě těmi správnými pro doplnění či ovlivnění výživy člověka. Jestliže některý faktor označuje většina studií jako protektivní či naopak rizikový, lze to brát jako určité dietetické doporučení. Podle těchto studií, které byly většinou prováděny v USA, sestavil American Institute for Cancer Research následující tabulku (tab. 1).⁴⁹

Tab. 1 Rizikové a protektivní faktory vzniku kolorektálního karcinomu sestavené dle American Institute for Cancer Research

Důkaz	snížující riziko	bez vztahu	zvyšující riziko
přesvědčivý	fyzičká aktivita zelenina		
pravděpodobný			červené maso alkohol
možný	vláknina škrob karotenoidy	vápník selen ryby	vysoký BMI obezita časté jídlo cukr celkový tuk živočišné tuky maso zpracované při vysokých teplotách vejce
nedostatečný	vitamin C, D, E foláty methionin cereálie káva		

⁴⁹ World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, p. 216-251.

1.4 Karcinogeneze

Kolorektální karcinom začíná typicky na základě DNA mutace, event. více mutací, které postihují epiteliální buňku. Jejím následným dělením a v důsledku poruch přirozených opravných a kontrolních systémů DNA replikace dochází k hromadění dalších genetických variací. Nastává genetická nestabilita, jejímž projevem je ztráta regulačních funkcí na buněčný cyklus, a vzniká nekontrolovatelné dělení buněk s vysokou invazivitou a možným následným zakládáním metastáz. Kolorektální karcinom je téměř ideálním modelem mnohastupňových změn v procesu karcinogeneze (obr. 1).⁵⁰

Obr. 1 Vogelsteinův model vzniku sporadického KRK



⁵⁰ MINÁRIK, M.; MINÁRIKOVÁ, P. Genetika a biologie kolorektálního karcinomu, s. 68-73.

V podstatě se jedná o tři typy poruch: 1. inaktivace tumor-supresorových genů (APC, MYH, DCC, p53), které za normálních okolností brání maligní transformaci buněk, 2. aktivace protoonkogenů na funkční onkogeny (K-ras), které samy indukují nepřiměřenou proliferaci a podílejí se na potlačení apoptózy, nebo 3. mutace genů tzv. MMR (mismatch repair) systému, který je odpovědný za opravu replikačních chyb DNA. K vyřazení určitého genu nebo jeho přeměně na funkční onkogen je nezbytná inaktivace obou alel tohoto genu. Může k ní docházet buď postnatálně (somatická mutace), nebo si nemocný přináší mutovanou alelu od jednoho z rodičů (zárodečná mutace). V prvním případě hovoříme o sporadickém karcinomu, ve druhém jde o vrozenou formu kolorektálního karcinomu.⁵¹

Z genetického hlediska jsou objasněné některé hlavní patogenetické cesty vedoucí ke vzniku kolorektálního karcinomu. Jsou odlišné a navzájem nezávislé, i když jejich výsledkem je stejná klinická jednotka. Při tzv. *tumor-supresorové cestě* dochází v iniciální fázi k inaktivaci APC genu. Dále změny probíhají cestou mutací v tumor-supresorových genech nebo v protoonkogenech (K-ras). Tento stav označujeme jako chromozómová nestabilita, touto cestou vzniká asi 80-85 % karcinomů. APC gen je důležitým článkem intra- a intercelulárního přenosu informací. APC gen má vliv na degradaci beta-kateninu v buňce, při změnách v APC genu se mutovaný beta-katenin chová jako onkogen s vlivem na zvýšenou proliferaci a sníženou apoptózu buněk a může vést ke vzniku střevních polypů a malignity.⁵² U více než 70 % nemocných s kolorektálním karcinomem je APC gen mutován. Tento gen funguje jako typický tumor-supresorový gen a při jeho vyřazení z funkce dochází ke vzniku nádoru. Jiná cesta spočívá v *mutacích v MMR systému* a vzniku hypermutabilního fenotypu (mikrosatelitní nestabilita - 15-20 % karcinomů střeva). MMR systém je enzymatický systém zodpovědný za opravu chyb vzniklých při replikaci DNA, zejména chyb v oblasti tzv. mikrosatelitů, které ale někdy mohou zasáhnout i oblasti genu důležité pro regulaci růstu, proliferaci a apoptózu buněk a mohou mít za následek nádorové bujení. Při poruše tohoto mechanismu dochází k hromadění mutací v postižených buňkách a

⁵¹ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

⁵² BOLAND, C. R. et al. Colorectal cancer prevention and treatment, p. 115-128.

vzniku tzv. mikrosatelitní nestability (synonymum replication error positive, RER+). Přibližně 15 % všech kolorektálních karcinomů je RER pozitivních. APC gen a MMR systém mají tedy klíčovou úlohu nejen při vzniku karcinomu na hereditárním podkladě, ale i u většiny sporadických karcinomů.

1.5 *Klinické příznaky kolorektálního karcinomu*

Symptomatologie kolorektálního karcinomu je závislá na lokalizaci tumoru ve střevě a na jeho velikosti. Přibližně 45 % všech kolorektálních malignit je umístěno v konečniku. V tlustém střevě bývá asi 30 % karcinomů lokalizováno v pravé polovině tračnicku (cékum a ascendens), v oblasti příčného tračnicku 15 %, descendens postihuje asi 8 % tumorů a sigma 45 %.⁵³ Jen asi ve 2 % případů se jedná o jinou malignitu než karcinom – většinou maligní melanom či maligní formu karcinoidu. Tumory umístěné v proximální části tlustého střeva bývají častěji asymptomatické a většinou dorůstají větších velikostí.

Prvním příznakem bývá často anémie – v důsledku neustálého drobného krvácení z tumoru. Levostranné tumory častěji způsobují střešní obstrukci. Dalšími příznaky jsou krvácení z konečnicku, krvácení do stolice, příměs hlenu ve stolici, bolesti břicha, změny defekace, střídání průjmu a zácpy, pocit tlaku v konečniku, někdy bývá prvním příznakem až nález rezistence v dutině břišní. Tyto příznaky jsou však charakteristické i pro jiná onemocnění postihující střevo, proto z hlediska diferenciálně diagnostického je třeba myslet i na zánětlivá onemocnění či onemocnění jiných částí zažívacího traktu a naopak u těchto onemocnění myslet i na možnost existence malignity v tlustém střevě nebo konečniku. Podobné příznaky mají i benigní léze tlustého střeva a konečnicku nebo zřídka se vyskytující jiné zhoubné novotvary (karcinoid, maligní melanom).⁵⁴ Pokročilé tumory střeva nebo konečnicku mohou zakládat i vzdálené metastázy, hematogenně v játrech, event. i v plicích, lymfogenně v regionálních lymfatických uzlinách, nebo v důsledku prorůstání tumoru do okolí se mohou objevit i příznaky, které nesouvisí s vlastním gastrointestinálním traktem – např. obstrukce moči, rektovaginální píštěl a jiné.

Téměř 20 % kolorektálních karcinomů nemá žádné příznaky. K záchytu těchto malignit dochází při vyšetření pacienta pro jiné problémy (UZ, CT vyšetření) nebo jsou bezpříznakoví jedinci odhaleni v rámci depistáže.⁵⁵

⁵³ ČERNÝ, J. *Chirurgia tráviacej rúry*, s. 306-321.

⁵⁴ AXMAN, R.; ŠVEJDA, K.; MATĚJKA, M. Maligní melanom rekta – kazuistika, s. 4-5.

⁵⁵ HOLUBEC, L. *Kolorektální karcinom. Současné možnosti diagnostiky a léčby*, s. 194.

1.6 Diagnostika kolorektálního karcinomu

V diagnostickém procesu kolorektálního karcinomu je zapojeno několik odborností – praktický lékař, chirurg, gastroenterolog (endoskopista), radiolog, onkolog i jiní. Rozpoznání malignity v časném stadiu má rozhodující vliv na úspěšnost léčby a prognózu. Bohužel i dnes se setkáváme s případy nesprávně vedeného diagnostického procesu či podcenění existujících příznaků.⁵⁶

V diagnostice kolorektálního karcinomu rozlišujeme následující situace: 1. vyšetření nemocného s klinickými příznaky nebo podezřením na KRK, 2. vyšetření asymptomatického jedince v rámci sekundárně preventivních opatření (screening, depistáž) nebo 3. sledování nemocného po operaci pro kolorektální karcinom či odstranění adenomu s cílem odhalit recidivu či remisi onemocnění (terciální prevence). Vyšetření v rámci sekundární a terciální prevence bude zmíněno v kapitole Prevence.

Základem diagnostického procesu je správné odebrání anamnézy, pečlivé klinické vyšetření (vyšetření per rectum), vyšetření endoskopické, ev. alternativní vyšetření tlustého střeva a konečníku, odběr biopsie k histologickému vyšetření, vyšetření ultrasonografické, event. CT, poté přicházejí na řadu doplňující vyšetření.

1.6.1 Endoskopické vyšetření

Při vyšetření jedince s klinickými příznaky je metodou volby endoskopické vyšetření – kolonoskopie. Toto vyšetření umožňuje vizualizovat nález (velikost, makroskopický vzhled, stupeň obstrukce střevního lumen) a umožňuje odběr biopsie k histologickému vyšetření, event. i odstranění existujících adenomových polypů, nejčastěji metodou endoskopické polypektomie či endoskopické resekce. Dnes jsou endoskopické metody zdokonaleny – používá se chromoendoskopie v kombinaci s videokolonoskopy, které disponují vysokým rozlišením, jsou vybaveny optickým

⁵⁶ BĚLEŠOVÁ, M. Úloha praktického lékaře v onkologické prevenci.

zvětšovacím zařízením a digitálním zpracováním obrazu zvýrazňujícím slizniční reliéf.⁵⁷

Není-li možno provést vyšetření endoskopické, alternativní metodou je vyšetření rentgenové pomocí kontrastní látky (baryová kaše či vodný kontrast) – irrigografie, event. dvojkontrastní rtg vyšetření. Senzitivita tohoto vyšetření je oproti endoskopii nižší (senzitivita endoskopie je více než 95 %, irrigografie 82 %). Zde je ovšem nutné doplnit vyšetření rekta pomocí rigidní rektoskopie.⁵⁸

Velmi přínosnou alternativou s vysokou senzitivitou je CT kolografie (virtuální kolonoskopie – technika trojrozměrné rekonstrukce CT obrazu střeva, která v definitivním provedení imituje endoskopický obraz), kdy citlivost pro diagnózu KRK se při dnešních technických zlepšeních blíží 100 %.⁵⁹

1.6.2 Histologické vyšetření

Teprve histologické vyšetření jednoznačně určí, zda se jedná o benigní či maligní novotvar. U benigních polypů (adenomů) se hodnotí stav dysplázie epitelu. Naprostá většina nádorů tlustého střeva a konečníku vychází ze žlázových struktur sliznice a má tedy charakter adenokarcinomu. Skirhoticky rostoucí tumory se v tlustém střevě vyskytují zřídka. Definitivní histologické vyšetření operačního preparátu jednoznačně určí stupeň postižení střešní stěny karcinomem nebo prorůstání přes stěnu a postižení regionálních lymfatických uzlin a jejich počet v preparátu. Histologické vyšetření je rozhodujícím údajem pro staging.⁶⁰

1.6.3 Ultrasonografie, CT

U nemocných s diagnostikovaným kolorektálním karcinomem je dále nutné provést vyšetření, která pomohou zjistit rozsah tumoru či přítomnost vzdálených metastáz – ultrasonografické vyšetření jater a uzlin v průběhu velkých cév, event. CT

⁵⁷ LUKÁŠ, M. Idiopatické střešní záněty a kolorektální karcinom, s. 113-118.

⁵⁸ HOLUBEC, L. *Kolorektální karcinom. Současné možnosti diagnostiky a léčby*, s. 48-49.

⁵⁹ ABU, Zead M. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: A prospective study, p. A171.

⁶⁰ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

vyšetření k potvrzení nejednoznačného nálezu (i když dnes je CT – optimálně trojfázové – často indikováno jako základní vyšetření). Ke stanovení pokročilosti tumoru rekta (rozsah prorůstání přes stěnu rekta) je prováděno *endosonografické luminální vyšetření*. Toto vyšetření je schopné detekovat i zvětšené lymfatické uzliny v okolí.^{61,62} Vyšetření se provádí většinou pomocí rigidní sondy, i když v poslední době se začínají využívat ultrazvukové sondy, které jsou součástí endoskopického přístroje. Pro stanovení prorůstání tumoru či recidivy je stále častěji indikováno vyšetření PET (pozitronová emisní tomografie).⁶³

1.6.4 Další vyšetření

Standardně je prováděno *rentgenové (event. CT) vyšetření plic* k vyloučení metastatického procesu. Někdy je doplněno o urologické nebo gynekologické vyšetření. Z laboratorních vyšetření je důležité stanovení hladiny *onkomarkrů* – karcinomembryonálního antigenu (CEA), TPS a Ca19-9. Sekvence hodnot těchto vyšetření jsou důležité pro sledování dynamiky onemocnění.⁶⁴

V poslední době se pro detekci střevních malignit používají i některé méně obvyklé metody – např. *metoda detekce alterované DNA* uvolněné z nádorových buněk do stolice. Citlivost této metody se uvádí až 90 %.⁶⁵ *Imunoscintigrafie* umožňuje zobrazit primární nádory, recidivy i metastázy. Tato metoda využívá značených monoklonálních protilátek proti nádorovým antigenům a může vhodně doplnit ostatní zobrazovací metody – senzitivita i specifita tohoto vyšetření je vysoká.⁶⁶

1.6.5 Staging

Jako staging označujeme soubor provedených vyšetření, event. testů, které slouží k posouzení rozsahu nemoci, jejímu zařazení do určitého stadia a ke

⁶¹ CHROMÝ, M.; HÁJEK, E. Neoadjuvantní terapie karcinomu rekta a endoskonografie, s. 24-26.

⁶² BARTRAM, C.; SUDOL-SZOPINSKA, I. Anorectal endoluminal 3D ultrasonography, p. 8-15.

⁶³ VYZULA, R.; ŽALOUĐÍK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 78-95.

⁶⁴ LUDVÍKOVÁ, M. et al. Nádorové markry v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu, s. 17-20.

⁶⁵ BORTLÍK, M. et al. Depistážní a dispenzární programy u kolorektálního karcinomu.

⁶⁶ VIŽDA, J. et al. Imunoscintigrafie u kolorektálního karcinomu, s. 69.

stanovení taktiky léčby. Staging určený při diagnóze kolorektálního karcinomu je důležitý pro naplánování dalšího postupu. Definitivní staging je možný až po histologickém vyšetření resekovaného střeva včetně příslušných regionálních uzlin a ověření či vyloučení případných vzdálených metastáz. Staging je důležitým prognostickým faktorem. Velikost primárního tumoru, stupeň penetrace a počet postižených uzlin jsou významnými ukazateli dalšího průběhu onemocnění a mají význam pro určení léčby.⁶⁷ Pro staging jsou dnes užívána dvě schémata – Dukesova klasifikace (původní z roku 1932, poté s několika úpravami) a TNM klasifikace (vypracovaná Denoixem, z roku 1952, nyní v posledním 6. vydání 2002, česká verze z roku 2004). Dnes se v Evropě častěji užívá TNM klasifikace, kde se zvláště hodnotí rozsah primárního tumoru (T0-T4), postižení lymfatických uzlin (N0-N3) a přítomnost vzdálených metastáz (M0-M1). Staging dle TNM klasifikace je uveden v následující tabulce (tab. 2).⁶⁸

Tab. 2 Staging kolorektálního karcinomu dle TNM klasifikace

TNM SYSTÉM	STAGING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU
Stadium 0	carcinoma in situ (Tis, N0, M0)
Stadium I	nádor roste do submukózy (T1, N0, M0) nádor roste do muscularis propria (T2, N0, M0)
Stadium II	nádor roste do subserózy nebo perikolické tkáně (T3, N0, M0) nádor prorůstá přes serózu nebo do okolí (T4, N0, M0)
Stadium III	nádor prorůstá střevní stěnu a postihuje regionální lymfatické uzliny (N1,2 – perikolické, N3 – podél cév)
Stadium IV	jakékoliv T, jakékoliv N, vzdálené metastázy – M1

⁶⁷ BECKER, H. D. et al. *Chirurgická onkologie*, s. 24-26.

⁶⁸ UICC - International Union Against Cancer. *TNM. Klasifikace zhoubných novotvarů*, s. 65-68.

1.7 Léčba kolorektálního karcinomu

Základem léčby kolorektálního karcinomu je v naprosté většině případů léčba chirurgická. Dle stadia onemocnění může chirurgickému zákroku předcházet i léčba nechirurgická (radioterapie, chemoterapie). Ve výjimečných případech není chirurgická léčba indikována pro neschopnost (event. nesouhlas) pacienta podstoupit operační výkon. Těchto pacientů jsou však jen 2–3 % z celkového počtu nemocných.

1.7.1 Chirurgická léčba

Podstatou chirurgické léčby je odstranění části střeva postižené tumorem společně s regionálními lymfatickými uzlinami. Operace je indikována na základě výsledků provedených vyšetření, obecně bez ohledu na stádium onemocnění. Provedená operace může být *radikální* (tj. odstranění části střeva s tumorem, kdy nezůstává žádný reziduální tumor a nejsou vzdálené metastázy) nebo *paliativní* (při odstranění části střeva s tumorem, kdy nelze zaručit radikalitu či jsou přítomné vzdálené metastázy nebo při provedení pouze odlehčující operace – např. stomie).⁶⁹

Nejčastěji jsou prováděny resekční výkony, kdy je u střeva po odstranění úseku s tumorem obnovena kontinuita (anastomóza), nebo výkon ve smyslu amputace rekta (tj. odstranění celého konečníku a vyvedení tlustého střeva přes stěnu břišní jako stomie).^{70,71} Právě stomie (a komplikace ji doprovázející) je často pro jedince po léčbě tou největší překážkou, která přináší změny do jeho dalšího života.⁷² V dnešní době jsou na vzestupu operační výkony prováděné laparoskopickou technikou.⁷³ Poslední novinkou v chirurgii kolorekta je zavádění robotických operací. Při řešení nezhoubné léze, event. Cis (tj. adenom nebo ca in situ neřešitelný endoskopicky) lze provést polypektomii při kolotomii (otevření stěny tlustého střeva) nebo excizi stěny střeva

⁶⁹ BECKER, H. D. et al. *Chirurgická onkologie*, s. 479-491.

⁷⁰ AUER, T.; PFEIFER, J. Colon cancer – surgical standard treatment, p. 12.

⁷¹ SKŘIČKA, T. Rectal cancer – surgical standard treatment, p. 13.

⁷² LYON, C. C.; SMITH, A. J. *Abdominal Stomas and their Skin Disorders. An Atlas of Diagnosis and Management*, p. 9-19, 157-182.

⁷³ FRIED, M. Otevřená, či laparoskopická resekce pro kolorektální karcinom?, s. 52-61.

s následnou suturou. Při adenomech či nepokročilých stádiích karcinomu v rektu lze užít metodu tzv. transanální endoskopické mikrochirurgie (operační rektoskop).^{74,75} Smyslem paliativního zákroku je snaha o zlepšení standardu života pacienta či předcházení možným komplikacím (krvácení, střevní obstrukce). Jsou prováděny paliativní resekce, anastomózy (spojkové operace), stomie, rekanalizace lumen rekta (pomocí laserové techniky či argon-plasma koagulace) či implantace expandibilního stentu při stenóze rekta, event. paliativní excize tumoru.⁷⁶ Lokální recidiva tumoru po léčbě nebo již provedené operaci je také indikací k dalšímu operačnímu zásahu – buď jako radikální, či paliativní výkon.

Zvláštní skupinu tvoří *léčba metastáz*. V současné době se vede množství odborných diskusí o chirurgické léčbě jaterních metastáz. Z dostupných údajů vyplývá, že u 15–30 % pacientů je při primárním chirurgickém výkonu přítomna jaterní metastáza. Při následné progresi onemocnění se metachronní jaterní metastázy objevují až u 80 % nemocných.⁷⁷ Limitujícím faktorem pro léčbu je velikost, lokalizace a počet metastáz.

Problémem řešení metastáz je jejich detekce, v případě prokázané metastázy je nutné předpokládat přítomnost dalších mikrometastáz v tkáni. V úvahu připadají nejčastěji resekční výkony při solitární metastáze v lokalizaci přístupné pro chirurgickou intervenci, event. řešení několika metastáz v těchto lokalizacích. Při úspěšném zákroku je udávané pětileté přežití až u 30 % pacientů. Radikální resekce jako jediná může významně prodloužit život nemocného, bohužel pro tento radikální zákrok je vhodných jen asi 20 % pacientů s metastatickým postižením jater.⁷⁸ Mezi další metody, které mohou být postiženým nemocným nabídnuty, jsou metody ablativní – kryodestrukce, alkoholizace, laserová či ultrazvuková termokoagulace (perkutánní či peroperační) – cílem všech těchto metod je destrukce zaměřeného

⁷⁴ AXMAN, R.; FRÁNĚ, F. Naše zkušenosti s transanální endoskopickou mikrochirurgií (TEM), s. 9-10.

⁷⁵ AXMAN, R.; FRÁNĚ, F. Desetileté zkušenosti s transanální endoskopickou mikrochirurgií, s. 14-16.

⁷⁶ BECKER, H. D. et al. *Chirurgická onkologie*, s. 541.

⁷⁷ DUDA, M. et al. Aktivní přístup k léčbě jaterních metastáz u kolorektálního karcinomu, s. 4-7.

⁷⁸ PANTOFLÍČEK, J. et al. Multimodální terapie v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu, s. 154-158.

metastatického ložiska v játrech.⁷⁹ Při řešení metastáz v plicích je jedinou radikální možností chirurgická resekce.⁸⁰

1.7.2 Nechirurgická léčba

Nechirurgická léčba kolorektálního karcinomu prodělala v průběhu posledního desetiletí řadu významných změn. V oblasti systémové terapie se objevila nová cytostatika, ve větší míře nastoupila cílená biologická léčba, změny nastaly i v radioterapii. Dnes je uplatňován princip individualizované léčby, tj. adekvátní léčby pro každého.⁸¹

1.7.2.1 Radioterapie

Radioterapie se uplatňuje pouze v terapii karcinomu rekta, je součástí jeho standardní léčby. V dnešní době se používá především v předoperačním (neoadjuvantním) nebo pooperačním (adjuvantním) podání. Radioterapie je ale i metodou paliativní léčby karcinomu rekta.

Cílem *neoadjuvantní radioterapie* je zmenšení rozsahu primárního tumoru (zlepšení výsledků následující chirurgické léčby, snížení rizika vzniku recidivy) nebo konverze inoperabilního tumoru v operabilní. Předoperační radioterapie (často v kombinaci s chemoterapií) snižuje riziko rozsevu nádorových buněk v dutině břišní a v oblasti pánve. Tato terapie je indikována u tumorů stadia T3 a T4 nebo u objemných tumorů s cílem jejich zmenšení. *Adjuvantní radioterapie* je indikována u karcinomů ve stadiu T3 a T4 a při průkazu postižení lymfatických uzlin, výjimečně u stadia T2. Přidáním pooperační chemoterapie se zvyšuje celkové přežití pacientů.^{82,83}

⁷⁹ VYZULA, R.; ŽALOUĐÍK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 185-196.

⁸⁰ PAFKO, P. et al. Plicní metastázy kolorektálního karcinomu, s. 72-74.

⁸¹ PETRUŽELKA, L. Jak dál v léčbě kolorektálního karcinomu.

⁸² HUEBER, C. et al. Rectal carcinoma treated with preoperative hyperfractionated radiotherapy followed by surgery and postoperative chemotherapy – results of a pilot study, p. A172.

⁸³ VYZULA, R.; ŽALOUĐÍK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 205-216.

1.7.2.2 Chemoterapie

Cílem chemoterapie je zasáhnout proti nádorovým buňkám a systémově proti mikrometastázám. Mechanismem působení je vliv na buněčný cyklus. Chemoterapie se dělí obdobně jako radioterapie na *neoadjuvantní* (předoperační) a *adjuvantní*, která následuje po chirurgické resekci (u karcinomů rekta často v kombinaci s radioterapií). Cílem adjuvantní chemoterapie je eliminovat případně ponechané nerozpoznané trsy nádorových buněk a tím snížit počet vzdálených metastáz, event. zabránit vzniku recidivy. Je indikována u pacientů po chirurgické resekci tumoru ve stadiu III nebo u pacientů ve stadiu II, kdy se vyskytují určité rizikové faktory – menší počet vyšetřených lymfatických uzlin, přítomnost obstrukce v době diagnózy (ileus) či angioinvaze. U onemocnění, kdy nelze uvažovat o resekci, má léčba za cíl maximálně prodloužit přežívání nemocných a minimalizovat symptomy choroby. Při indikaci chemoterapie je nutné přihlížet i k celkovému stavu nemocného.⁸⁴

Použití cytostatik vede k prodloužení přežití bez známek nemoci (přežití přesahující pět let až u 40 % operovaných) a k prodloužení i celkového přežití (medián celkového přežití přesáhl 20 měsíců). Paliativní chemoterapie je podávána pacientům s neresekabilními metastázami jater, někdy lze docílit vhodnou léčbou i možnosti jejich chirurgického odstranění. Chemoterapie je většinou podávána systémově, ale lze použít i metody lokálního podávání k místu tumoru, event. jaterních metastáz. Jejím cílem je zmenšení nádorové masy a příprava pro event. další chirurgickou léčbu. K léčbě jsou nejčastěji užívána cytostatika v kombinaci (5fluorouracil, oxaliplatina, irinotekan a další). Léčba chemoterapeutiky má bohužel i širokou škálu vedlejších účinků.^{85,86}

1.7.2.3 Další

V poslední době se v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu stále častěji uplatňuje i *biologická léčba*. Biologická léčba je založena na principu cíleného zásahu do klíčových struktur nádorové buňky. Nástup biologické léčby a schválení některých látek pro první linii léčby (bevacizumab) či pro další linie léčby

⁸⁴ BECKER, H. D. et al. *Chirurgická onkologie*, s. 533-539.

⁸⁵ VYZULA, R.; ŽALOUDÍK, J. et al. *Rakovina tlustého střeva a konečníku*, s. 205-216.

⁸⁶ CWIERTKA, K. Přehled nechirurgické léčby kolorektálního karcinomu.

metastatického karcinomu rozšiřuje nejen možnosti léčby KRK, ale přináší i příslib dalšího prodloužení přežití pacientů.^{87,88} *Genová terapie* (zahrnuje virovou terapii, genové korekce) je stále ještě ve fázi výzkumu bez klinického uplatnění. Obdobně ani *hormonální terapie* zatím nenašla v léčbě kolorektálního karcinomu svoje uplatnění.

⁸⁷ PRAUSOVÁ, J. Biologická léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu, s. 18.

⁸⁸ ŠAFANDA, M. Bevacizumab (Avastin) v léčbě kolorektálního karcinomu, dodatek.

1.8 Prevence

Na základě zjištěných nebo předpokládaných příčin a faktorů, které se spolupodílejí na vzniku karcinomu tlustého střeva a konečnicku, lze vyvodit preventivní opatření. Prevenci rozdělujeme na primární (tj. zaměřením na rizikové faktory vzniku KRK), sekundární (včasný záchyt již vzniklého onemocnění či prekancerózy) a terciální (sledování pacienta po léčbě KRK s cílem včasného záchytu relapsu či recidivy onemocnění). Někteří autoři ještě rozeznávají tzv. kvartétní prevenci, jejímž cílem je předcházení vzniku komplikací již existujícího KRK. Zvláštní skupinu tvoří tzv. chemoprevence, tj. snaha o ovlivnění vzniku nádoru pomocí látek, které mají vliv na snížení či eliminaci rizika vzniku KRK.

Důležitost preventivních opatření podpira i fakt, že kolorektální karcinom je malignita prevencí značně ovlivnitelná a dobře léčitelná, pokud je odhalena v časném stadiu. Bohužel dosud působí kolorektální karcinom v české populaci vysoké ztráty.

1.8.1 Primární prevence

Primární prevence je cílena na zdravou populaci a je zaměřena na omezení nebo vyloučení etiologických faktorů, tj. zlepšení kvality životního prostředí, dietní opatření apod. Představuje tedy celospolečenský program. Tato opatření jsou většinou zaměřena mimo oblast zdravotnickou a význam primární prevence spočívá hlavně v úpravě životosprávy (stres, pohybová aktivita, konzumace alkoholu a nikotinu), změně a úpravě stravovacích zvyklostí (pravidelnost stravy, složení a úprava stravy – zvýšení podílu protektivních faktorů, eliminace rizikových). Většina protektivních faktorů byla popsána v předchozích kapitolách. Opatření týkající se zlepšení kvality životního prostředí jsou dlouhodobá a příznivé trendy lze očekávat až u následujících generací.⁸⁹ Do skupiny primárně preventivních opatření je možno zahrnout i aplikaci některých chemoprotektivních látek (preparáty vápníku, deriváty kyseliny acetylosalicylové, inhibitory cyklooxygenázy-2) – viz dále. Na rozhraní primárních a sekundárních

⁸⁹ SLADKÁ, J. Kolorektální karcinom v ČR. Poslední desetiletí ve znamení neblahého prvenství, s. 12.

preventivních opatření jsou aplikace metod molekulární genetiky – používání genealogických metod (sestavení rodokmenu probanda, identifikace postižených a rizikových osob, určení typů dědičností, míry rizika onemocnění), metod cytogenetických (stanovení poruch počtu a stavby chromozomů) a metod molekulární genetiky (identifikace mutací genů, metody Southern blotting, polymerové řetězové reakce, reverzní transkripce, sekvenování DNA apod.).⁹⁰ Určitým indikátorem úrovně primární prevence v populaci je vývoj incidence sledované malignity.

1.8.2 Sekundární prevence

Sekundární prevenci chápeme jako včasný záchyt onemocnění ve stadiu, kdy je léčitelné a mnohdy také vyléčitelné. Základem je tedy aktivní vyhledávání jedinců s bezpříznakovým kolorektálním karcinomem nebo s prekancerózou. Metodami sekundární prevence jsou depistáž (masový screening) a dispenzární programy vysokorizikových osob, spadá sem i profylaktická polypektomie.

1.8.2.1 Screening

Screening je definován jako vyšetření asymptomatických osob na přítomnost adenomu nebo karcinomu v tlustém střevě. Problémem všech screeningových metod je jejich přínos – efektivita metody s přihlédnutím k ekonomické stránce. Zavedení screeningu do praxe u nás předcházely pilotní studie v r. 1979, v letech 1985–1991 a 1997–1998 se uskutečnily dvě otevřené prospektivní studie zahrnující více než 120 000 probandů a studie nákladů a finančního užítku (cost benefit).⁹¹ Populační screening u nás probíhá od 1. 7. 2000 (Český národní program screeningu kolorektálního karcinomu)⁹² s použitím nejvíce rozšířeného programu, který splňuje kritéria WHO (schválen sborem expertů ministerstva zdravotnictví USA – tzv. US Preventive Services Task Force – i experty European Group for Colorectal Cancer Screening), tj. guajakového testu na okultní krvácení ve stolici (TOKS – senzitivita tohoto testu je

⁹⁰ ZAVORAL, M. Kolorektální karcinom: screening a dispenzární programy – doporučený postup, s. 116-119.

⁹¹ ZAVORAL, M. Colorectal cancer screening in the Czech Republic, s. 87-89.

⁹² FRIČ, P. et al. Český národní program screeningu kolorektálního karcinomu, s. 87.

65 % a specifita je uváděna až 95 %) a následným diagnostickým programem u jedinců s pozitivním testem (kolonoskopie, ve výjimečných případech je tato metoda nahrazena metodou alternativní). Je určen pro bezpříznakové osoby starší 50 let. Tento program je včleněn do bezplatné preventivní prohlídky a je plně hrazen zdravotními pojišťovnami.⁹³ Výtěžnost ukazuje např. výsledek za rok 2005, kdy bylo provedeno téměř 140 000 kolonoskopií, z tohoto počtu bylo téměř 14 885 vyšetření indikováno pro pozitivní TOKS. V tomto dílčím souboru bylo zjištěno 951 případů KRK (tj. 6,4 %) a u 4 682 osob (31,5 %) byla provedena profylaktická endoskopická polypektomie (celkem 5 572 zákroků). Tyto údaje dokládají význam screeningového programu pro časnou diagnostiku kolorektálních tumorů.⁹⁴ Podle jiných autorů byl v české populaci dokonce každý šestý karcinom tlustého střeva a konečníku diagnostikován díky screeningovému programu.⁹⁵ Ovšem podle údajů některých zahraničních autorů jsou počty zachycených asymptomatických kolorektálních karcinomů nižší, např. při studii provedené v Itálii bylo z provedených vyšetření téměř 7 % s nálezem malignity.⁹⁶ Ale jednoznačným závěrem je, že provádění screeningu pomocí TOKS a následné diagnostiky snižuje mortalitu na kolorektální karcinom. Z požadavku soustavné kontroly, vyhodnocování a koordinace programu vznikla Rada kolorektálního karcinomu ČR. Významnými partnery celostátního screeningového programu jsou Nadace Vize 97, Liga proti rakovině, ČLS JEP a další.⁹⁷

1.8.2.2 Dispenzární programy vysokorizikových skupin

Dispenzární programy u vysokorizikových osob jsou odlišné, nejsou zde zcela jasně určená závazná pravidla, pouze doporučené postupy, i když se stále pracuje na vytvoření diagnostické a terapeutické směrnice, která by byla konsensem všech zúčastněných odborností. Je zřejmé, že dispenzární programy mají interdisciplinární charakter a dotýkají se řady teoretických i klinických oborů. První celostátní

⁹³ FRIČ, P.; ZAVORAL, M. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR, s. 221-224.

⁹⁴ FRIČ, P. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR.

⁹⁵ ZAVORAL, M.; ZÁVADA, F. Skrining sporadického kolorektálního karcinomu v České republice, s. 950-954.

⁹⁶ SCHIANODI, DI VISCONTE. M. et al. Screening for colorectal cancer, p. 26-27.

⁹⁷ SLADKÁ, J. Kolorektální karcinom v ČR. Poslední desetiletí ve znamení neblahého prvenství, s. 12.

doporučení postupu při dispenzarizaci u nás bylo zveřejněno v r. 1999, v roce 2005 byla publikována nová verze (dispenzární program vysokorizikových skupin KRK), která se opírá i o doporučení Americké gastroenterologické asociace, kde byly oproti předcházející verzi upraveny některé termíny. Do skupiny vysokorizikových osob řadíme pacienty s rodinnou anamnézou KRK nebo adenomových polypů nebo KRK nebo adenomem v osobní anamnéze, nemocné s familiární adenomatózní polypózou nebo Lynchovým syndromem v rodinné anamnéze a osoby s idiopatickými střevními záněty (IBD). Základní vyšetřovací metodou je vyšetření endoskopické (kolonoskopie) a cílené četné biopsie s histologickým vyšetřením vzorků.⁹⁸

Dispenzární program u osob s *pozitivní rodinnou anamnézou kolorektálního karcinomu či adenomu* doznal v posledních letech značné změny. Dle poslední novelizace se doporučuje zahájení endoskopických kontrol od 40 let věku, event. o 10 let dříve, než byl zjištěn karcinom či adenomový polyp u příbuzného I. stupně.

U pacientů s *familiární adenomatózní polypózou* je sledování již od dětského věku (10 let). Úvodní metodou je genetická konzultace nemocných nebo rodičů dětí. U osob s fenotypem FAP se doporučuje genetické testování a stejně se postupuje u příbuzných I. stupně k detekci nosičů těžé mutace. U nosičů mutace či osob s neurčitým výsledkem testu se provádí endoskopická dispenzarizace.⁹⁹

Zařazení osoby do skupiny *hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu* (HNPCC, Lynchův syndrom) je určováno tzv. Amsterdamskými kritérii II – alespoň jeden z postižených musí být příbuzný I. stupně ostatních dvou, postižení nejméně dvou po sobě jdoucích generací a alespoň jeden karcinom diagnostikovaný před 50. rokem věku. Doporučuje se genetické testování ke stanovení mutace způsobující HNPCC, jedinec je do endoskopického programu zařazen nejpozději v 25 letech věku nebo o 10 let dříve, než je nejmladší nemocný s karcinomem v rodině. Dále jsou do endoskopického programu zařazeny i osoby s podezřením na tuto formu

⁹⁸ FRIČ, P. et al. Secondary prevention of colorectal cancer, s. 90-93.

⁹⁹ ZAVORAL, M. Kolorektální karcinom: screening a dispenzární programy – doporučený postup, s. 116-119.

HNPPC. Cílem je včasná diagnostika kolorektálních malignit a detekce a odstranění adenomových polypů (průměrný věk nemocných s KRK je 45 let).¹⁰⁰

Velmi početnou skupinu tvoří probandi s *anamnézou adenomového polypu* v osobní anamnéze. Četnými studiemi (většinou byly prováděny v USA v 90. letech) byl prokázán jednoznačný přínos endoskopické polypektomie a následné dispenzarizace pro snížení incidence kolorektálního karcinomu. Riziko vzniku KRK u polypektomovaných pacientů závisí na nález zjištěném při úvodním vyšetření, tj. na počtu, velikosti, histologickém typu a stupni dysplázie zjištěných adenomů. U jedinců s pokročilými adenomy se doporučuje kolonoskopická kontrola do 3 let, při odstranění jednoho či dvou nevelkých tubulárních adenomů pak do 5 let. Dodnes se ale dispenzarizace těchto osob provádí nejednotně.¹⁰¹

Nejvíce změn u dispenzarizací doznává právě sledování osob s *nespecifickými střevními záněty*. Mění se časová schémata, jsou doporučeny přísnější selekce pacientů s výběrem jedinců se skutečně vysokým rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Základem je provádění pravidelných kolonoskopických kontrol s cílenými odběry bioptických vzorků. K získání cílených biopsií se používá moderní endoskopická technika, včetně chromodiagnostiky a zvětšovací endoskopie. Smyslem změn je vyšší efektivita těchto dispenzarizací. Dnes respektované schéma udává zařazení nemocných s ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou nemocí do dispenzarizace po 8-10 letech trvání nemoci při postižení celého kolorekta nebo jeho převážné části nebo po 15 letech při levostranných formách. Termíny kontrol jsou závislé na délce a rozsahu onemocnění, při přítomnosti primární sklerotizující cholangitidy se provádějí pravidelné kontroly s odběrem biopsie každoročně, jinak v intervalu 1–2 roků. Signálem k radikálnímu řešení pro vysoké riziko vzniku KRK je nález těžké dysplázie nebo multifokální dysplázie. Daleko vyšší riziko hrozí i jedincům s manifestací Crohnovy kolitidy před dosažením 30let věku.¹⁰²

¹⁰⁰ ŠTĚPÁNKOVÁ, H. et al. Genetické poradenství u nemocných s kolorektálním karcinomem, s. 12-13.

¹⁰¹ FRIČ, P.; ZAVORAL, M. Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu (KR-Ca), s. 48-51.

¹⁰² LUKÁŠ, M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom, s. 113-118.

1.8.3 Terciální prevence

Terciální prevence znamená sledování pacienta po léčbě s cílem včasného záchytu relapsu či recidivy onemocnění či záchytu možných pozdních komplikací léčby. Jedná se většinou o pooperační dispenzarizaci pacienta. Na dispenzární péči pamatuje i právní předpis – vyhláška č. 386/2007 Sb., kterou se stanoví nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí této péče a specializace dispenzarizujícího lékaře.¹⁰³ Tato vyhláška je v platnosti od 1. 1. 2008, nahradila původní vyhlášku č. 60/1997 Sb. Po kurativní resekci KRK je pacient sledován a pravidelně vyšetřován. Provádí se standardizovaná dispenzární péče, která by měla být individuálně přizpůsobena. Cílem této péče je včasné rozpoznání recidiv a zdravotních poruch vyvolaných terapií, aby mohlo být v případě potřeby včas zahájeno další léčení. Vzhledem k tomu, že na diagnostice malignit kolorekta se podílí více specialistů, je i v dispenzární péči zainteresováno několik odborností – onkolog, gastroenterolog, chirurg, k zajištění řešení pozdních komplikací léčby pak i urolog a gynekolog. Základem dispenzárních vyšetření jsou klinické vyšetření a vyšetření endoskopické (stav anastomózy, recidiva, polypy),¹⁰⁴ které je možno v některých případech doplnit o náročnější metody – virtuální CT kolonoskopie, chromokolonoskopie,¹⁰⁵ dále se vyšetřují hladiny onkomarkerů (CEA, Ca 19-9, TPS), vyšetření UZ či CT, v indikovaných případech rektální endosonografie či scintigrafie.

1.8.4 Kvartérní prevence

Někteří autoři uvádějí ještě prevenci kvartérní. U pacientů, kteří odmítají radikální léčbu, nebo u radikálně „neléčitelných“ stadií karcinomu tračníku nebo konečníku, lze ještě zavést léčbu paliativní. Touto léčbou předcházíme vzniku komplikací, které by značně zhoršovaly životní standard pacienta nebo by ho

¹⁰³ Vyhláška, kterou se stanoví nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí dispenzárních prohlídek a označení specializace dispenzarizujícího lékaře.

¹⁰⁴ FRIČ, P.; ZAVORAL, M. Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu (KR-Ca), s. 48-51.

¹⁰⁵ VÍTEK, P. et al. Chromokolonoskopie je přínosná pro nemocné po resekci kolorektálního karcinomu, s. 42-43.

bezprostředně ohrožovaly na životě. U pacientů s kolorektálním karcinomem připadá v úvahu pro zajištění průchodnosti střeva zavedení stentu (u tumorů rekta),¹⁰⁶ u karcinomů postihujících distální část střeva založení derivační stomie, event. paliativní resekce u pacientů s generalizací, u tumorů proximální části tlustého střeva pak založení spojky. U pacientů trpících bolestmi lze pak nasadit vhodnou analgetickou léčbu, nejlépe ve spolupráci s ambulancí pro léčbu bolesti (kombinace analgetik a sedativ). Je třeba včas předvídat a řešit výživová opatření, psychologickou podporu a sociální zázemí při omezené soběstačnosti.

1.8.5 Chemoprevence

Podstatou chemoprevence je nutriční nebo farmakologická snaha o zablokování, zvrácení či oddálení vzniku nádorového onemocnění dříve, než dosáhne stadia invazivně rostoucí malignity. Z četných experimentů i klinických studií je známo, že existuje celá řada látek, které lze k chemoprevenci využít. Chemoprofylaktická opatření lze uplatnit v kterékoli fázi vývoje malignity. Mohou být využita samostatně či jako součást jiných typů prevence, např. screeningu. Na látky použité k chemoprevenci jsou ovšem kladeny vysoké požadavky, hlavně z hlediska bezpečnosti. Využití konkrétní chemoprevence v klinické praxi závisí zejména na poměru rizika použití a přínosu pro pacienta. Je zřejmé, že u osob s vysokým rizikem malignity lze použít i látky s vyšším rizikem vedlejších účinků. Stejně jako u obecné prevence je i chemoprevence snažší u těch typů malignit, které se vyvíjejí dlouhou dobu a u kterých lze prekancerózu či iniciální stadia nádoru odhalit vyšetřovací metodou s dostatečnou senzitivitou a specifitou. Právě KRK je typem nádoru, který se vyvíjí značně dlouhou dobu a k odhalení premaligních stavů či časně malignity disponujeme dostatečně efektivními prostředky.¹⁰⁷

¹⁰⁶ HORÁK, L. et al. Jaký typ paliativního výkonu volit u pokročilého karcinomu konečnicku?, s. 75-77.

¹⁰⁷ BORTLÍK, M. Chemoprevence nádorů gastrointestinálního traktu, s. 356-361.

1.8.5.1 Rozdělení chemoprevence

Chemoprevenci můžeme rozdělit do dvou skupin. *Nespecifická chemoprevence* zahrnuje látky s nespecifickým působením v celém organismu. Řadíme sem většinu látek nutriční povahy, ale i některá farmaka, např. nesteroidní antirevmatika (NSA), některé hormony či statiny. Tyto látky působí obecně v určité úrovni karcinogeneze. Druhou skupinou je *specifická chemoprevence*, tj. využití látek či farmak, které cíleně potlačují rozvoj určité prekancerózy či malignity. Obdobně jako prevenci můžeme i chemoprevenci rozdělit na primární (tj. u osob bez známek onemocnění, tedy obecně intervenci v běžné populaci), sekundární, tj. u osob rizikových (např. s přítomností prekancerózy), a terciální, což je chemoprevence recidivy či remise malignity již léčené.

1.8.5.2 Látky s chemopreventivním účinkem

Mezi látky s chemoprotektivním účinkem v gastrointestinálním traktu, tedy i na kolorektální karcinom, patří látky nutriční povahy (karotenoidy, retinoidy, kyselina askorbová, alfa-tokoferol /vitamín E/ či selen – souhrnně nazývané antioxidanty), kyselina listová, methionin, vápník, vláknina a dále pak látky farmakologické povahy (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, estrogeny, mesalasin či statiny).

Antioxidanty jsou obsažené zejména v čerstvém ovoci a zelenině, ale i v jiných potravinách (např. obiloviny, čaj). Hlavním účinkem je neutralizace volných kyslíkových radikálů a tím omezení jejich škodlivého vlivu na DNA. Podle některých prací mají vliv i na stimulaci imunitního systému. Hodnocení vlivu antioxidantů na vznik KRK je ovšem značně komplikované pro přítomnost dalších bioaktivních látek, takže jednoznačný vliv potvrdit nelze. I když četné studie s antioxidanty přinášejí rozporuplné výsledky a nelze proto v současnosti podávání antioxidantů označit jako spolehlivou metodu chemoprevence, pro potenciální benefit a nulovou toxicitu je lze použít v rámci celospolečenských dietních opatření.

Kyselina listová a *methionin* jsou látky poskytující methylové skupiny nezbytné pro syntézu DNA a expresi genů, takže při jejich nedostatku může docházet k defektní syntéze nebo k poruchám při opravách či transkripci řetězce DNA. Při nedostatku dochází k masivní inkorporaci uracilu do DNA a objevují se chromozómové změny

podobné změnám způsobeným radiací. Dle epidemiologických studií je prokázán snížený výskyt KRK u osob s vysokým obsahem kyseliny listové ve stravě. Zejména vysoké dávky folátu podávané po dlouhou dobu (více než 15 let) významně snižují pravděpodobnost vzniku KRK, tato suplementace má větší význam u osob s pozitivní rodinnou anamnézou, kde mohou tyto dávky snížit riziko vzniku KRK až o 50 %.¹⁰⁸

Účinek *vápníku* jako chemoprotektivní látky se uplatňuje zejména v tlustém střevě, kde váže žlučové a mastné kyseliny a tím omezuje jejich mutagenní vliv na sliznici. Dále má vápník i přímý protinádorový efekt – stabilizuje buněčné membrány, snižuje výskyt mutací K-ras genu. Většina epidemiologických studií prokazuje mírný protektivní efekt suplementace vápníku na proces karcinogeneze v tlustém střevě, zejména v jeho levé polovině.¹⁰⁹

Jako velmi nadějně a potenciálně široce použitelné se jeví použití *statinů* (inhibitory 3hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A reductázy), i když dosud publikované výsledky studií jsou rozporuplné. Vliv statinů na vznik KRK byl zjištěn jako vedlejší efekt studií zkoumajících jejich vliv na kardiovaskulární choroby. Podle studií zaměřených na vliv avastinu na výskyt kardiovaskulárních onemocnění bylo zjištěno zvýšení výskytu KRK ve sledované skupině, dle jiné studie (při které byly aplikovány statiny více než 5 let) bylo zjištěno výrazné snížení rizika vzniku KRK. Významným přínosem je fakt, že efekt snížení nebyl závislý na současném užívání NSA, míře fyzické aktivity, rodinné anamnéze KRK ani množství konzumované zeleniny. Nebyl prokázán ani významný rozdíl mezi jednotlivými statiny. Protektivní účinek ale bude nutné ještě potvrdit ve studiích cíleně zaměřených na výskyt KRK.

Jako protektivní faktor se jeví substituce *estrogenů*. Předpokládaným mechanismem účinku je inhibice produkce sekundárních žlučových kyselin a blokáda insulin-like růstového faktoru. Metaanalytická studie prokázala až 20% snížení výskytu KRK, ale tento efekt je pouze přechodný a mizí po skončení substituční léčby. Otázkou je ovšem bezpečnost dlouhodobé hormonální substituce.¹¹⁰

¹⁰⁸ BORTLÍK, M. Chemoprevence nádorů gastrointestinálního traktu, s. 356-361.

¹⁰⁹ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

¹¹⁰ BORTLÍK, M. Chemoprevence nádorů gastrointestinálního traktu, s. 356-361.

Poté, co bylo zjištěno, že osoby užívající *kyselinu acetylsalicylovou* (ASA) mají významně snížené riziko vzniku KRK, se dostaly chemoprotektivní účinky této kyseliny a *nesteroidních antirevmatik* (NSA) do popředí zájmu. Tyto závěry byly opakovaně potvrzeny v četných, tzv. kohortových studiích, kde bylo prokázáno snížení rizika vzniku KRK až o 40 %. V randomizovaných studiích bylo zjištěno, že NSA (sulindak, celekoxib) významně snižují počet a velikost adenomových polypů u pacientů s familiární polypózou.¹¹¹ Mechanismus preventivního účinku NSA není dosud zcela objasněný. Bylo zjištěno, že NSA snižují produkci eikosanoidů (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany) blokádu cyklooxygenázy (COX). COX 1 je produkována zejména v žaludeční sliznici, naproti tomu COX 2 pak ve tkáních postižených zánětem nebo nádorem, včetně adenomových polypů. NSA prostřednictvím inhibice COX 2 potlačují růst střevních nádorových buněk, stimulují apoptózu epiteliálních buněk a tlumí proliferaci aktivitu. Preventivní efekt těchto látek stoupá s dávkou a délkou podávání.¹¹² Praktické využití kyseliny acetylsalicylové a NSA v chemoprevenci KRK však naráží na významný problém nežádoucích účinků. Pro účinnou chemoprevenci by musela být užívána vysoká dávka po velmi dlouhou dobu a při takto vysokých dávkách jsou pacienti ohroženi krvácením do gastrointestinálního traktu (počet případů závažného krvácení až čtyřnásobně převyšuje efekt snížení rizika vzniku KRK). Vedlejším účinkem koxibů i neselektivních NSA je kardiovaskulární toxicita. Právě toxicita ASA a NSA při dlouhodobém podávání je důvodem toho, že jejich chemoprotektivní efekt lze plně využít jen u osob s velmi vysokým rizikem vzniku KRK. Zároveň ale bylo prokázáno, že i při přijatelných dávkách lze koxiby použít jako doplňkové léčivo u pacientů s familiární polypózou – byl prokázán významný úbytek adenomových polypů ve střevě a redukce duodenálních adenomů.¹¹³

Mesalasin (kyselina 5-aminosalicylová) se ukázal jako významný prostředek chemoprolaxe u pacientů s ulcerózní kolitidou. Je známo, že riziko vzniku kolorektálního karcinomu v terénu ulcerózní kolitidy je vysoké a že 15 % nemocných

¹¹¹ ŠPIČÁK, J. Nádorová chemoprevence v gastroenterologii, s.106-107.

¹¹² WU, A. V. et al. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumorbiological characteristics and patients prognosis, p. 1990-1994.

¹¹³ RUDZKI, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prophylaxis and adjuvant treatment of colorectal cancer, p. 54-63.

umírá právě na KRK (tato komplikace přichází dříve než u sporadické formy KRK). Účinek mesalasinu je pravděpodobně zprostředkován působením na stimulaci apoptózy nádorových buněk. V rozsáhlé metaanalytické studii byl prokázán vliv na snížení rizika vzniku KRK u populace s ulcerózní kolitidou užívající mesalasin o 40–50 %.¹¹⁴ Vzhledem k minimálnímu výskytu vedlejších účinků se mesalasin jeví jako ideální chemopreventivní látka u nemocných s nespecifickými střevními záněty, zejména ulcerózní kolitidou. Nabízí se otázka jeho využití v profylaxi KRK i u dalších skupin osob.

1.8.5.3 Reálné možnosti chemoprevence kolorektálního karcinomu

Chemoprevenci je možno považovat za atraktivní metodu ke snížení výskytu kolorektálních nádorů. Užití některých látek s prokázaným chemoprotektivním účinkem je však zatíženo značnou toxicitou a komplikace spojené s jejich dlouhodobým užíváním eliminuje přínos spojený se snížením nebo oddálením vzniku nádoru. Navíc důkaz účinku určité látky jako chemoprotifylaktika je značně obtížný, vyžaduje dlouhodobé sledování velkých souborů nemocných a provedení těchto studií je v mnoha případech nereálné. Skutečná chemoprotifylaxe závisí i na dalších možnostech prevence – v případě kolorektálního karcinomu je potenciál screeningu v běžné populaci značný a dosud není zcela využitý, proto se většina aktivit upírá právě tímto směrem. Dnes existují v praxi pouze dvě reálné indikace k chemoprevenci – podávání koxibů u pacientů s familiární polypózou jako doplněk chirurgické léčby (pacienti po resekčních výkonech, prevence malignizace duodenálních polypů) a dále dlouhodobé podávání mesalasinu u pacientů s ulcerózní kolitidou (má účinek nejen při udržovací léčbě, ale je zde i efekt chemopreventivní).¹¹⁵

¹¹⁴ LUKÁŠ, M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom, s. 113-118.

¹¹⁵ BORTLÍK, M. Chemoprevence nádorů gastrointestinálního traktu, s. 356-361.

1.9 Sociální dopady léčby kolorektálního karcinomu

Diagnostika a léčba maligního onemocnění je pro pacienta proces dlouhodobý a značně náročný. Počáteční pochybnosti jsou po úspěšné léčbě v mnoha případech vystřídány sociální nejistotou. Někdy je nucena dotčená osoba změnit zaměstnání, změnit styl života, pro určité zdravotní problémy spojené s léčbou je vyřazena z některých aktivit společenského života, při ztrátě soběstačnosti je nucena využít i sítě sociálních služeb. Významnou roli hrají změny v sexuální oblasti. Kolorektální karcinom patří mezi onemocnění s vysokým sociálním dopadem. Narůstající počet případů kolorektálního karcinomu se stává celospolečenským problémem.

1.9.1 Pracovní neschopnost

Vlastní léčebný proces kolorektálního karcinomu může být značně dlouhý, obzvlášť při předoperační radio- či chemoterapii. Doba kolem operace a pooperační rekonvalescence s event. následující onkologickou léčbou může trvat i několik měsíců. Dlouhodobá pracovní neschopnost má výrazný ekonomický dopad v důsledku ztráty příjmu a závislosti na výplatě dávek nemocenského pojištění (zákon č. 187/2006 Sb., o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů).¹¹⁶ Velkým problémem je, že KRK se vyskytuje stále častěji v nižším věku a postihuje ekonomicky aktivní osoby s negativním dopadem na jejich osobní i rodinný život. Samotné sdělení diagnózy má na pacienta velký psychický dopad. Počáteční psychická zátěž je navíc při dlouhodobé léčbě vystřídána sociální nejistotou – hrozba ztráty zaměstnání při dlouhotrvající pracovní neschopnosti či změny zaměstnání. U starších osob, které byly dosud pracovně činné, je často po léčbě KRK pracovní činnost ukončena, u mladších pacientů při komplikacích léčby s fyzickými a event. i psychickými dopady dochází k plné či

¹¹⁶ Sbírka zákonů č.187/2006. Zákon ze dne 14. března 2006 o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů, s účinností od 1. 1. 2009.

částečné invaliditě (viz zákon 155/1995 Sb. o důchodovém pojištění).¹¹⁷ Velmi důležitá je motivace k nahrazení pracovních aktivit jinými.

1.9.2 Stomie

Výsledkem radikální i paliativní léčby kolorektálního karcinomu je někdy i stomie. Stomii pacienti často vnímají jako jeden z nejhorších následků léčby, který je vyřadí ze společenského života. U nemocných, kde je plánováno založení stomie, je velmi důležitá edukace již před vlastní operací. Zcela nezbytná je součinnost lékaře a sestry, zvláště sestry stomické ve větších zdravotnických zařízeních. V dnešní době jsou i pro naše pacienty dostupné kvalitní stomické i kosmetické pomůcky, které výrazně ulehčují péči o stomii a umožňují stomikům aktivně se účastnit společenského života. Diskrétní, plně funkční a vysoce spolehlivé pomůcky zvyšují sebevědomí stomika. Stomické pomůcky jsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. I když existují limity v počtech stomických sáčků či podložek, v případě nutnosti je možno ve spolupráci ošetřujícího lékaře a příslušné pojišťovny tyto limity navýšit. Pro stomika je důležitá psychická podpora příbuzných, lze využít i pomoci psychologa. Stomici mají možnost navštěvovat kluby stomiků a účastnit se kulturních, sportovních i jiných společenských akcí jimi organizovaných. V národním měřítku funguje České ILCO, ve světovém měřítku hájí práva stomiků Světová organizace stomiků (IOA).

1.9.3 Změny v sexuální životě

Při aktinoterapii karcinomu rekta dochází často k poškození pánevních pletení, které má velký vliv i na sexuální funkce. U mužů bývá dotčena samotná erekce, u žen se může objevit pokles libida. Někdy je pro pacienta velkou překážkou v pokračování sexuálního života stomie. Velmi významnou měrou se na poruše sexuálních funkcí

¹¹⁷ Sbírka zákonů č.155/1995. Zákon ze dne 30. června 1995 o důchodovém pojištění.

podílí i psychický stres doprovázející léčbu KRK. Nezanedbatelnou roli hrají i pooperační anatomické změny v pánvi.

1.9.4 Jiné následky

V důsledku aktinoterapie nebo v důsledku pooperačních změn v pánvi po výkonu na rektu jsou někdy pacienti postiženi močovou inkontinencí, vzácněji pak retencí moče. Tyto stavy je nutno řešit dočasnou či trvalou močovou cévkou. Přítomnost močové cévky je pro nemocného z hlediska společenského velmi limitující. Další komplikací, která značně zneprůjemňuje život nemocného a omezuje ho v jeho aktivitách, je přetrvávající sekrece z perinea po amputačních výkonech na rektu.

1.9.5 Ztráta soběstačnosti

Starší pacienti (ale někdy i mladší), kteří nejsou po léčbě kolorektálního karcinomu v důsledku fyzických a psychických změn schopni žít samostatně či nemají zázemí příbuzných, jsou často odkázáni na síť sociálních služeb. Jedná se zejména o sociálně zdravotní služby v pobytových zdravotnických zařízeních (léčebny dlouhodobě nemocných) či v pobytových zařízeních sociálních služeb, o zajištění pečovatelské služby v přirozeném prostředí či v pobytových zařízeních (osobní hygiena, strava, kontakt se sociálním prostředím), o denní či týdenní stacionáře pro seniory, domovy pro seniory apod. (zákon č. 108/2006 Sb., o sociálních službách).^{118,119}

¹¹⁸ Sbírka zákonů č. 108/2006. Zákon ze dne 14. března 2006 o sociálních službách.

¹¹⁹ Sbírka zákonů č. 206/2009. Zákon ze dne 17. června 2009, kterým se mění zákon č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony.

2 VÝZKUMNÁ ČÁST

Předmět výzkumu:

Vybrané epidemiologické údaje týkající se kolorektálního karcinomu.

Objekt výzkumu:

Pacienti s kolorektálním karcinomem z části jihočeského regionu v letech 2006 – 2008.

2.1 Cíl práce

Cílem disertační práce je:

1. zjistit a popsat rizikové faktory kolorektálního karcinomu ve vlastním souboru nemocných s tímto onemocněním a případně provést srovnání výskytu rizikových faktorů se souborem ÚZIS ČR,
2. porovnat věkovou strukturu nemocných s kolorektálním karcinomem ve vlastním souboru s věkovou strukturou souboru ÚZIS ČR,
3. zjistit rozdíl ve výskytu kolorektálního karcinomu ve vlastním souboru v závislosti na pohlaví,
4. zjistit sociální dopady léčby kolorektálního karcinomu ve vlastním souboru nemocných.

2.2 Hypotéza

Výskyt rizikových faktorů kolorektálního karcinomu je ve sledovaných údajích v obou srovnávaných souborech stejný.

2.3 Metodika

Pro komparaci jsme použili výsledky z vlastního souboru nemocných a údaje ÚZIS ČR.

Vlastní soubor byl vytvořen z 315 pacientů operovaných pro kolorektální karcinom na chirurgickém oddělení Nemocnice České Budějovice, a.s., v letech 2006 – 2008. Veškeré údaje byly získány sekundární analýzou lékařské dokumentace, nejčastěji chorobopisů chirurgického oddělení. Vzhledem k tomu, že některé údaje nejsou v chirurgické dokumentaci uváděny, byly tyto doplněny z údajů onkologického oddělení. Pro náš výzkum jsme zjišťovali počet, věk a pohlaví pacientů, lokalizaci tumoru, jeho klinické stadium, typ provedené operace, zda byla vytvořena stomie, všímali jsme si údajů o obezitě, kouření, výskytu zhoubného novotvaru v osobní či rodinné anamnéze, zda byl kolorektální karcinom zjištěn v rámci screeningu, zda pacient prodělal cholecystektomii a dále údajů o rodinném stavu, bydlišti, zaměstnání a event. úmrtí.

Soubor ÚZIS ČR byl vytvořen z dat zveřejněných Ústavem zdravotnických informací a statistiky České republiky (v knižní či elektronické podobě).^{120,121} Vstupem jsou údaje z Národního onkologického registru. Pro naše srovnání jsme použili data z let 1977 – 2005. Pro porovnání tříletého horizontu pak data z let 2003–2005. Pro komparaci byly použity absolutní hodnoty a přepočteny na procentuální incidenci. Vybrali jsme data týkající se věku, pohlaví a regionu výskytu (celá ČR a Jihočeský kraj), dále jsme sledovali data týkající se klinických stadií onemocnění.

Pro statistické zpracování výsledků procentuálních incidencí věkových skupin byl použit **χ^2 -Goodness of Fit test (chí kvadrát Test dobré shody)**. Test dobré shody je metodou matematické statistiky, která umožňuje ověřit, zda má náhodná veličina určité předem dané rozdělení pravděpodobnosti.¹²² Zvolený typ statistické metody se používá pro náhodné veličiny nominální, ordinální, diskrétní i pro spojité veličiny, které kategorizujeme. Test je dále používán pro ověření předpokladu, že rozdělení

¹²⁰ ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*. 256 s.

¹²¹ DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*.

¹²² Test dobré shody. *Wikipedie. Otevřená encyklopedie*.

pravděpodobnosti veličiny X je určitého typu (příkladně normální rozdělení, Poissonovo atd.). X^2 test (neparametrická metoda) je používán ke zjištění, zda mezi dvěma znaky existuje prokazatelný vztah. Můžeme testovat znaky kvalitativní, diskrétní kvantitativní nebo spojitě kvantitativní s hodnotami sloučenými do skupin.

My jsme srovnali údaje ÚZIS pro celou ČR a Jihočeský kraj s našimi údaji. Statistické zpracování provedla Mgr. Jelena Skibová z IKEM Praha.

2.4 Výsledky

Při shromažďování údajů jsme se zaměřili na počet pacientů, pohlaví, jejich věk, lokalizaci tumoru, klinické stádium onemocnění, typ provedené operace, zda byla vytvořena stomie, přítomnost obezity, zda došlo v důsledku operace či pokročilosti onemocnění k úmrtí, dále bylo zaznamenáno bydliště, stav a zaměstnání, z anamnestických údajů jsme zjišťovali přítomnost zhoubného novotvaru v osobní či rodinné anamnéze, kouření a stav po cholecystektomii.

2.4.1 Počet pacientů

V letech 2006 až 2008 bylo operováno pro kolorektální karcinom celkem 315 pacientů, z toho 202 mužů a 113 žen. Tabulka s rozdělením pacientů podle pohlaví a jednotlivých let do skupin podle diagnózy lokalizace je uvedena v příloze 1–3. Počet nemocných v jednotlivých letech rozdělený podle pohlaví je uveden v tab. 3.

Tab. 3 Počet pacientů v jednotlivých letech – rozdělení podle pohlaví

	2006	2007	2008	celkem	%
muži	58	67	77	202	64,1
ženy	28	48	37	113	35,9
celkem	86	115	114	315	100

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Ve skupině nemocných s kolorektálním karcinomem jednoznačně převažovali muži. Při procentuálním vyjádření bylo 64,1 % pacientů mužského pohlaví, žen bylo 35,9 % z celkového počtu. Tyto výsledky jsme porovnali s údaji ÚZIS ČR pro roky 2003-2005 pro celou ČR a pro jihočeský region – celkem a rozděleně podle pohlaví (v absolutních číslech - tab. 4 a v procentuálním vyjádření – tab. 5).

Tab. 4 Počet případů KRK v ČR a v Jihočeském kraji v letech 2003–2005 dle ÚZIS ČR

	2003	2004	2005
ÚZIS ČR	7979	8087	7982
ÚZIS ČR – muži	4635	4698	4746
ÚZIS ČR – ženy	3344	3389	3236
ÚZIS Jihočeský kraj	529	530	504
ÚZIS Jihočeský kraj – muži	346	343	329
ÚZIS Jihočeský kraj – ženy	183	187	175

(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

Tab. 5 Procentuální výskyt KRK v ČR a v Jihočeském kraji v letech 2003–2005 dle ÚZIS ČR

	2003	2004	2005
ÚZIS ČR – muži	58,1	58,1	59,5
ÚZIS ČR – ženy	41,9	41,9	40,5
ÚZIS Jihočeský kraj – muži	65,4	64,7	65,3
ÚZIS Jihočeský kraj – ženy	34,6	35,3	34,7

(Zdroj dat: ÚZIS ČR)

Ve sledovaném období let 2003–2005 bylo dle údajů ÚZIS zaznamenáno v Jihočeském kraji 65,1 % mužů s kolorektálním karcinomem, žen 34,9 %. V našem souboru jsou údaje ve srovnání se souborem ÚZIS téměř shodné.

2.4.2 Věk

Věk pacientů byl vypočítán k datu operace. Výpočet věku byl proveden na jedno desetinné místo. Vzhledem k velikosti souboru byli jednotliví pacienti zařazeni do věkových skupin po 5 letech (viz příloha I-3). Počet pacientů v jednotlivých letech a věkových skupinách celkem a v procentuálním zastoupení jsou uvedeny v tab. 6.

Tab. 6 Počet pacientů v jednotlivých letech, celkem a v procentech – rozdělení dle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39	1	2	2	5	1,6
40-44		1	2	3	1,0
45-49	5	2	3	10	3,1
50-54	6	9	5	20	6,4
55-59	9	14	16	39	12,4
60-64	17	26	22	65	20,6
65-69	17	20	16	53	16,8
70-74	11	14	17	42	13,3
75-79	12	14	17	43	13,7
80-84	8	10	9	27	8,6
85+		3	5	8	2,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Počet mužů v jednotlivých letech rozdělený dle věkových skupin, celkem a v procentuálním zastoupení je uveden v tab. 7, počet žen v tab. 8.

Tab. 7 Počet mužů v jednotlivých letech, celkem a v procentech – rozdělení dle věkových skupin

	2006	2007	2008	Celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39	1	1	1	3	1,5
40-44		1	2	3	1,5
45-49	4	2	1	7	3,5
50-54	5	5	2	12	5,9
55-59	6	10	11	27	13,4
60-64	8	15	18	41	20,3
65-69	12	11	8	31	15,3
70-74	9	7	13	29	14,4
75-79	9	6	13	28	13,8
80-84	4	7	5	16	7,9
85+		2	3	5	2,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 8 Počet žen v jednotlivých letech, celkem a v procentech – rozdělení dle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39		1	1	2	1,8
40-44					
45-49	1		2	3	2,7
50-54	1	4	3	8	7,1
55-59	3	4	5	12	10,6
60-64	9	11	4	24	21,2
65-69	5	9	8	22	19,5
70-74	2	7	4	13	11,5
75-79	3	8	4	15	13,3
80-84	4	3	4	11	9,7
85+		1	2	3	2,7

(Zdroj dat: vlastní soubor)

V našem souboru byli všichni pacienti starší 35 let (nejmladšímu muži bylo 36,2 let, nejmladší ženě 38,9 let). Naopak nejstarší ženě bylo 87,2 roků, muži 87,1 let. Ve skupinách do 50 let bylo 6,5 % mužů a 4,5 % žen. Celkově bylo mladších 50 let 5,7 % pacientů. V nejvyšších věkových skupinách (nad 75 let) bylo 24,2 % mužů a 25,7 % žen.

Rozdělení podle věku a lokalizace tumoru je uvedeno v kapitole Lokalizace tumoru.

Protože věk je faktor, který se – na rozdíl od ostatních rizikových faktorů – týká každého jedince, provedli jsme podrobnější analýzu našich výsledků. Data z našeho souboru přepočítaná do procentuální incidence pro každou věkovou skupinu po 5 letech a data ÚZIS ČR jsou uvedena v tab. 9.

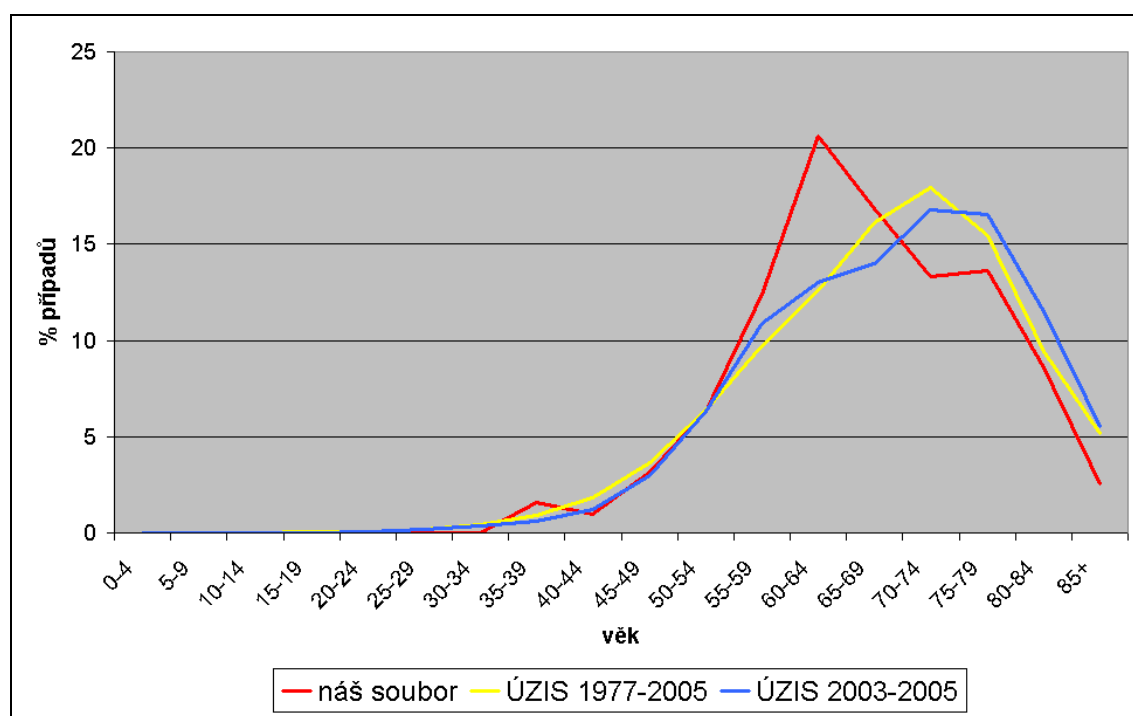
Tab. 9 Procentuální incidence KRK podle věkových skupin

	ÚZIS ČR 2003– 2005	ÚZIS JČ kraj 2003–05	ÚZIS JČ kraj 2003–05 muži	ÚZIS JČ kraj 2003–05 ženy	vlastní soubor celkem	vlastní soubor muži	vlastní soubor ženy
0-4	0	0	0	0	0	0	0
5-9	0	0	0	0	0	0	0
10-14	0,02	0	0	0	0	0	0
15-19	0,02	0	0	0	0	0	0
20-24	0,06	0	0	0	0	0	0
25-29	0,19	0,13	0,11	0,16	0	0	0
30-34	0,39	0,51	0,42	0,65	0	0	0
35-39	0,61	0,45	0,42	0,48	1,59	1,48	1,77
40-44	1,19	0,77	0,42	1,29	0,95	1,48	0
45-49	2,97	3,52	3,82	3,06	3,17	3,47	2,65
50-54	6,43	7,1	7,85	5,97	6,35	5,94	7,08
55-59	10,9	11,64	11,88	11,29	12,38	13,37	10,62
60-64	12,99	12,35	14,1	9,68	20,63	20,3	21,24
65-69	13,96	13,24	14,21	11,77	16,83	15,35	19,47
70-74	19,76	18,94	18,88	19,03	13,34	14,36	11,51
75-79	16,55	16,7	16,76	16,61	13,65	13,86	13,27
80-84	11,48	9,66	8,17	11,94	8,57	7,92	9,74
85+	5,56	4,99	2,97	8,06	2,54	2,47	2,65

(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Výsledky zjištěné z našeho souboru jsme srovnali s údaji ÚZIS ČR (byla zpracována data z let 1977–2005, souborně pro celou ČR, pak pro Jihočeský kraj a zvlášť ještě podle pohlaví). Provedli jsme komparaci s uveřejněnými údaji pro celou ČR (graf 10).

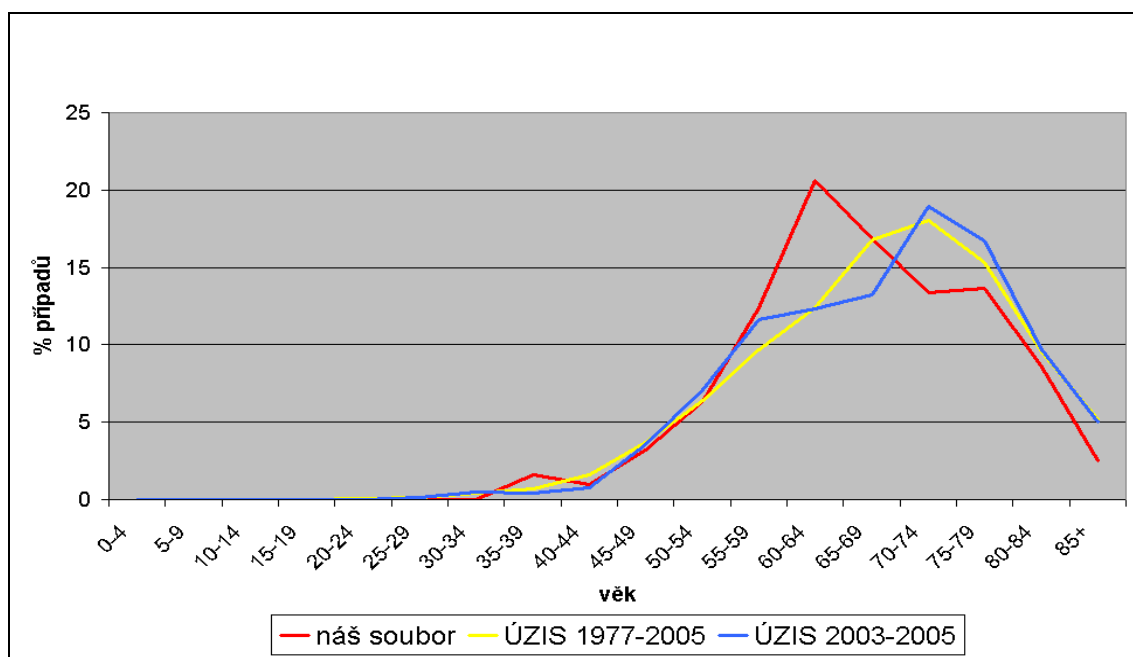
Graf 10 Srovnání incidence KRK v ČR a vlastního souboru



(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

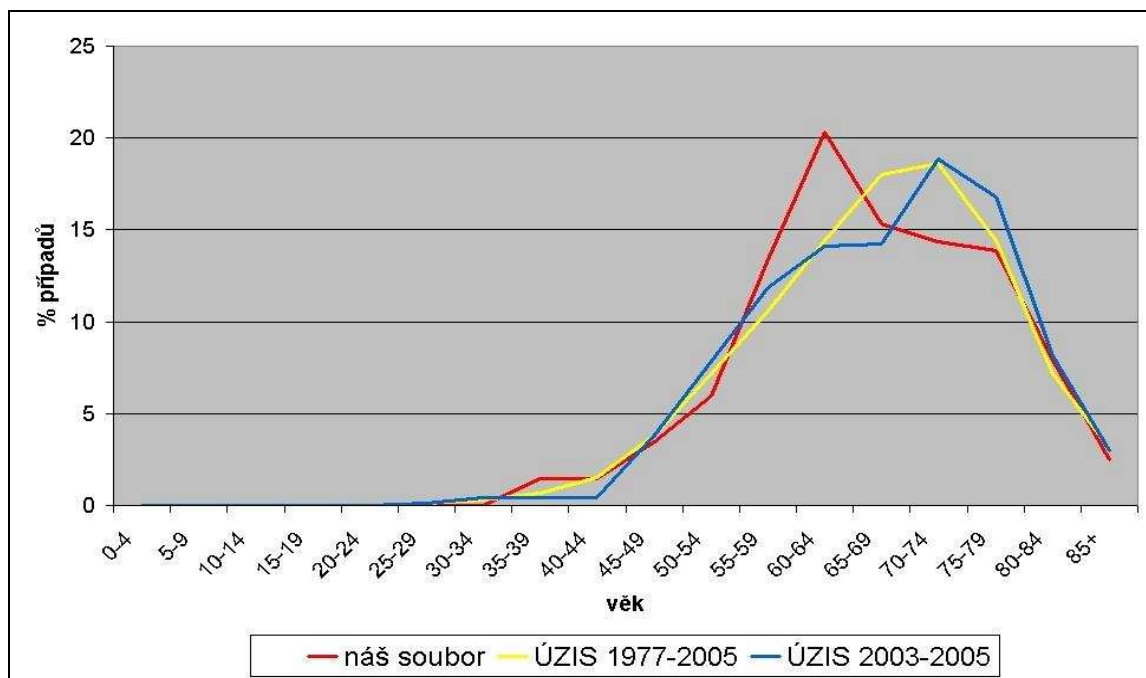
Dále jsme provedli srovnání s údaji pro jihočeský region (srovnání bylo provedeno s celým souborem ÚZIS pro roky 1977–2005 a se souborem zahrnujícím roky 2003–2005, graf 11). Porovnávali jsme také náš soubor s údaji ÚZIS pro jihočeský region zvlášť pro skupinu mužů (graf 12) a žen (graf 13). Dále jsme srovnali věkové skupiny mužů a žen ve vlastním souboru (graf 14).

Graf 11 Srovnání incidence KRK v jihočeském regionu



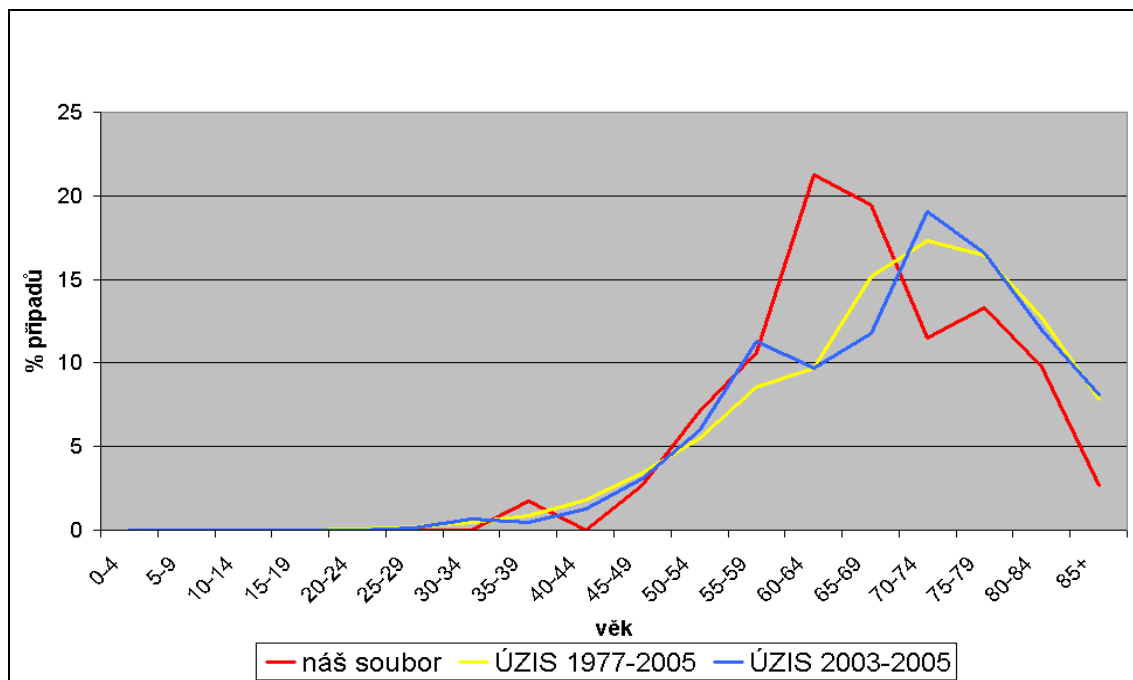
(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Graf 12 Srovnání incidence KRK v jihočeském regionu u mužů



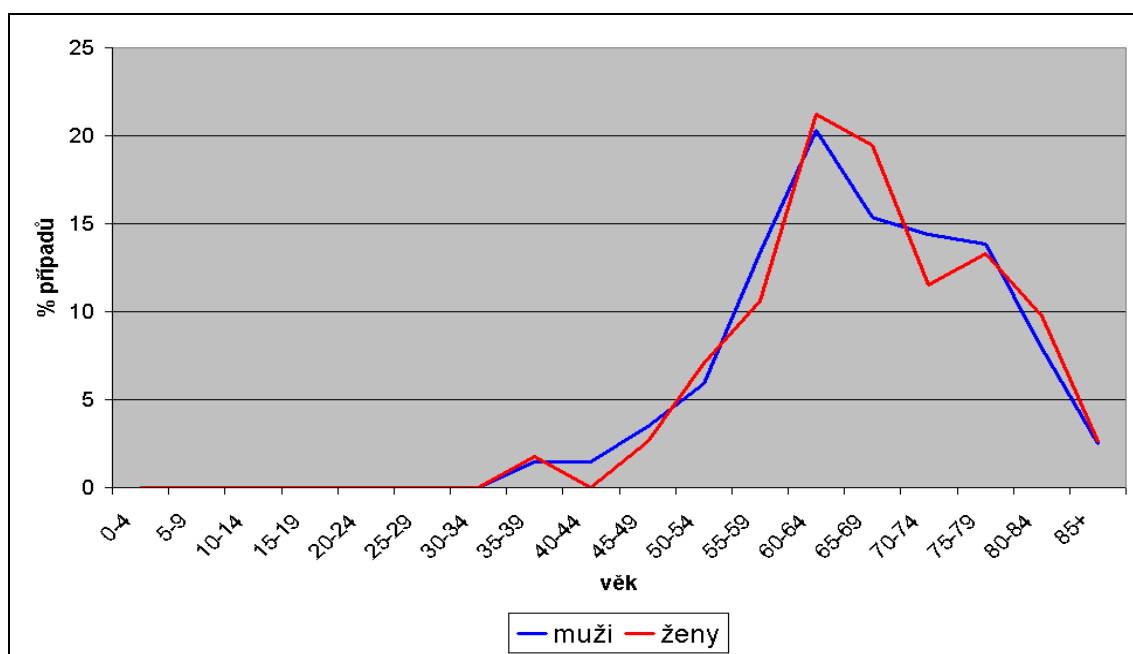
(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Graf 13 Srovnání incidence KRK v jihočeském regionu u žen



(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Graf 14 Srovnání incidence KRK v jihočeském regionu podle pohlaví



(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z výše uvedených výsledků vyplývá, že křivky grafů jsou si podobné, ale lze konstatovat:

1. v našem souboru (při porovnání jak s celorepublikovými výsledky, tak i s výsledky pro jihočeský region) se objevuje maximální incidence výskytu v nižších věkových kategoriích (v souboru ÚZIS ve věkové kategorii 70-74 let, v našem souboru ve věkové kategorii 60-64 let, tj. o 10 let dříve).
2. při porovnání výsledků našeho souboru z jednotlivých věkových skupin v závislosti na pohlaví jsme nezjistili rozdíly (u obou pohlaví jsou incidence přibližně shodné, maximální incidence výskytu u obou pohlaví je ve věkové kategorii 60-64 let).

Statisticky jsme srovnali údaje ÚZIS pro celou ČR a Jihočeský kraj s našimi údaji. Pro zpracování byl použit X^2 - Goodness of Fit test (chí kvadrát Test dobré shody). V tab. 10 jsou uvedeny výsledky statistického zpracování. Hodnota, od které má tento typ chí kvadrátu hodnotící validitu, je $X^2=3,84$ (vše pod touto hodnotou je nevýznamné). Hodnoty nutné pro zpracování jsou uvedeny v tab. 3 a tab. 4.

Tab. 10 Hodnoty statistického zhodnocení pomocí chí kvadrátu (Test dobré shody), v absolutních číslech a určení hladin významnosti

věk	frekvence (náš soubor)	očekávaná frekvence JČ	očekávaná frekvence ČR	chí 2 JČ/ČR	hladina významnosti
	n=315	n=1563	n=24125		
35-39	159	45	61	288,8/157,443	***/***
40-44	95	77	119	4,21/4,84	*/*
45-49	317	352	297	3,48/1,346	n.s.
50-54	635	710	643	7,92/0,9	*/n.s.
55-59	1238	1164	1090	4,7/20,095	*/**
60-64	2063	1235	1299	555,13/449,342	***/***
65-69	1683	1324	1396	97,34/59,00	*/*
70-74	1334	1894	1676	165,58/69,78	**/*
75-79	1365	1670	1655	55,7/50,82	**/**
80-84	857	966	1148	12,3/73,764	*/**
85 +	254	499	556	120,29/164,036	***/***

Vysvětlivky - n. s. - není signifikantní
 / - hladiny významnosti

(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Z výsledků tohoto testu je patrné, že pouze hodnoty u věkové skupiny 40-49 let při srovnání s celou ČR i jihočeským regionem a u věkové skupiny 50-54 let při srovnání s jihočeským regionem nemají hodnotící validitu. U všech ostatních věkových skupin jsou výsledky signifikantní na různých hladinách významnosti.

2.4.3 Lokalizace tumoru

Celý soubor byl rozdělen podle lokalizace tumoru. Lokalizace byla určena podle diagnóz běžně užívaných (podle MKN).¹²³ Diagnóza C18.1 – zhoubný novotvar červovitého přívěšku – není uvedena, v našem souboru se v průběhu sledovaných let nevyskytla. Přehled počtu pacientů podle diagnózy je uveden v následující tab. 11.

Tab. 11 Počet pacientů v jednotlivých letech rozdělený podle lokalizace (dg), celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
C18.0	9	11	5	25	7,9
C18.2	5	10	11	26	8,3
C18.3	6	9	3	18	5,7
C18.4	4	4	9	17	5,4
C18.5	4	4	3	11	3,5
C18.6	0	2	6	8	2,5
C18.7	15	27	18	60	19,1
C19	9	10	12	31	9,8
C20	34	38	47	119	37,8

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z tabulky je zřejmé, že nejvíce karcinomů se vyskytlo v rektu (téměř 38 %) a v sigmatu (19 %), oproti tomu nejnižší výskyt byl zaznamenán u tumorů lokalizovaných do oblasti colon descendens (sestupného tračníku) a oblasti lienální flexury (slezinné ohbí tračníku). Pokud bychom rozdělili kolorektální karcinomy na tumory konečnicku (tj. dg. C19 a C20) a tračníku (C18.0 – C18.7), mírně převažují nálezy v tračníku (52,4 % případů).

¹²³ WHO. *Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů*. 10. revize, s. 99.

Pro přehlednější vyjádření byly skupiny sloučeny a vytvořena skupina kolorektálního karcinomu v pravém tračníku (pravé kolon) – diagnózy C18.0–C18.4, v levém tračníku (levé kolon) – diagnózy C18.5–C18.7 a v konečniku (rektum) – diagnózy C19-C20. Počet případů podle lokalizace v jednotlivých letech je uvedeno v tab. 12, při rozdělení podle pohlaví pro skupinu mužů v tab. 13 a pro skupinu žen v tab. 14.

Tab. 12 Počet pacientů v jednotlivých letech rozdělený podle lokalizace, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
pravé kolon	24	34	28	86	27,3
levé kolon	19	33	27	79	25,1
rektum	43	48	59	150	47,6

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 13 Počet mužů v jednotlivých letech rozdělený podle lokalizace, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
pravé kolon	15	16	20	51	25,2
levé kolon	13	19	18	50	24,8
rektum	30	32	39	101	50,0

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 14 Počet žen v jednotlivých letech rozdělený podle lokalizace, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
pravé kolon	9	18	8	35	31,0
levé kolon	6	14	9	29	25,7
rektum	13	16	20	49	43,3

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Nejvíce tumorů bylo lokalizováno v rektu, téměř 48 %, u mužů dokonce celá polovina, u žen byl zjištěn poněkud vyšší výskyt tumorů pravého tračníku (téměř 31 %) ve srovnání s muži.

Pacienti byli dále rozděleni podle lokalizace tumoru (dg) a podle věku (věkové skupiny po 5 letech). V tab. 15–17 jsou zaregistrovány počty osob v jednotlivých letech rozdělené dle věkových skupin a lokalizace (pravé kolon, levé kolon a rektum).

Tab. 15 Počet pacientů s tumorem v pravém kolon v jednotlivých letech rozdělený podle věkových skupin, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39	1	1		2	2,3
40-44					
45-49	2	2		4	4,7
50-54	1			1	1,2
55-59	3	5	3	11	12,8
60-64	5	7	7	19	22,1
65-69	5	6	4	15	17,4
70-74	3	1	5	9	10,5
75-79	3	5	5	13	15,1
80-84	1	6	3	10	11,6
85+		1	1	2	2,3

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 16 Počet pacientů s tumorem v levém kolon v jednotlivých letech rozdělený podle věkových skupin, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39		1	1	2	1,8
40-44			1	1	0,9
45-49	1			1	0,9
50-54	3	5	2	10	9,1
55-59	2	5	4	11	10
60-64	8	9	8	25	22,8
65-69	6	7	5	18	16,4
70-74	1	7	6	14	12,7
75-79	2	7	5	14	12,7
80-84	5	2	4	11	10
85+			3	3	2,7

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 17 Počet pacientů s tumorem v rektu v jednotlivých letech rozdělený podle věkových skupin, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39			1	1	0,8
40-44		1	1	2	1,7
45-49	2		3	5	4,2
50-54	3	5	3	11	9,2
55-59	3	3	9	15	12,6
60-64	7	10	7	24	20,2
65-69	3	7	7	17	14,3
70-74	7	6	6	19	16
75-79	7	2	7	16	13,4
80-84	2	2	2	6	5,1
85+		2	1	3	2,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Celý soubor byl ještě rozdělen podle pohlaví. V následujících tabulkách (tab. 18–23) je uveden počet mužů, resp. žen v jednotlivých letech rozdělený podle lokalizace (pravé kolon, levé kolon, rektum) a podle věkových skupin, celkem a v procentech.

Tab. 18 Počet mužů s tumorem v pravém kolon v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39	1			1	2
40-44					
45-49	2	2		4	7,8
50-54	1			1	2
55-59	2	3	2	7	13,7
60-64	2	3	6	11	21,6
65-69	2	2	1	5	9,8
70-74	2		4	6	11,8
75-79	2	2	5	9	17,6
80-84	1	4	2	7	13,7
85+					

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 19 Počet žen s tumorem v pravém kolon v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39		1		1	2,9
40-44					
45-49					
50-54					
55-59	1	2	1	4	11,4
60-64	3	4	1	8	22,8
65-69	3	4	3	10	28,6
70-74	1	1	1	3	8,6
75-79	1	3		4	11,4
80-84		2	1	3	8,6
85+		1	1	2	5,7

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 20 Počet mužů s tumorem v levém kolon v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39		1		1	1,5
40-44			1	1	1,5
45-49	1			1	1,5
50-54	2	2		4	5,8
55-59	1	4	3	8	11,6
60-64	4	5	6	15	21,7
65-69	5	5	2	12	17,4
70-74	1	2	6	9	13
75-79	2	4	4	10	14,5
80-84	2	2	1	5	7,2
85+			3	3	4,3

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 21 Počet žen s tumorem v levém kolon v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39			1	1	2,4
40-44					
45-49					
50-54	1	3	2	6	14,6
55-59	1	1	1	3	7,3
60-64	4	4	2	10	24,5
65-69	1	2	3	6	14,6
70-74		5		5	12,2
75-79		3	1	4	9,8
80-84	3		3	6	14,6
85+					

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 22 Počet mužů s tumorem v rektu v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39			1	1	1,2
40-44		1	1	2	2,4
45-49	1		1	2	2,4
50-54	3	4	2	9	11
55-59	2	2	6	10	12,2
60-64	5	7	6	18	22
65-69	2	4	5	11	13,4
70-74	6	5	3	14	17,1
75-79	5		4	9	11
80-84	1	1	2	4	4,9
85+		2		2	2,4

(Zdroj dat: vlastní soubor)

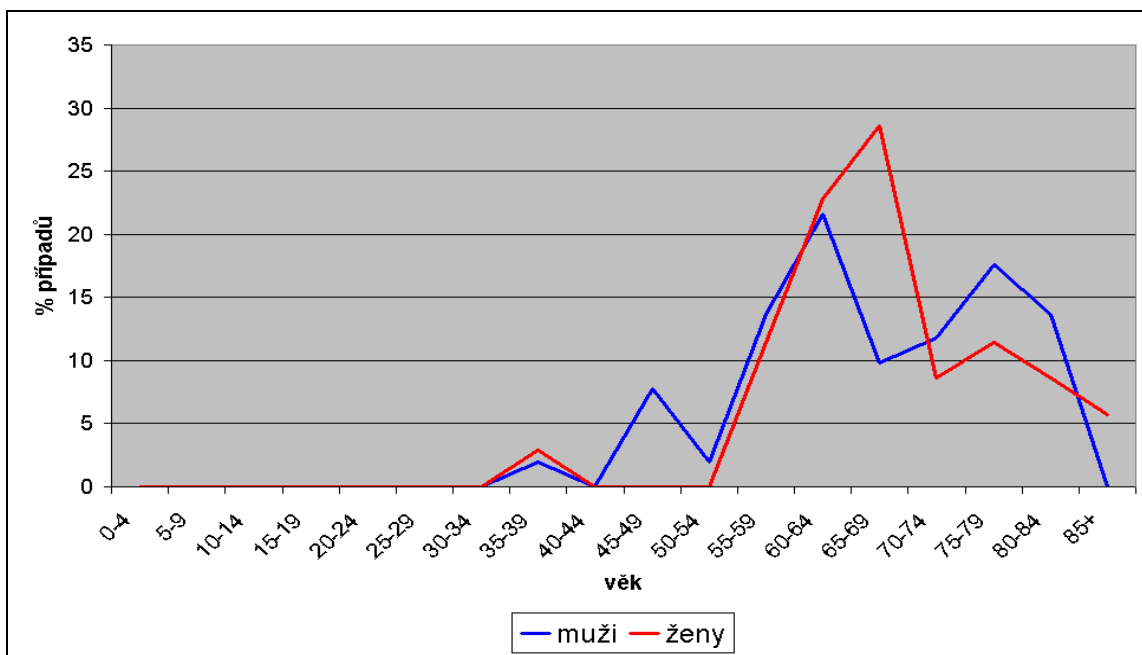
Tab. 23 Počet žen s tumorem v rektu v jednotlivých letech – rozdělení podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem	%
0-4					
5-9					
10-14					
15-19					
20-24					
25-29					
30-34					
35-39					
40-44					
45-49	1		2	3	8,1
50-54		1	1	2	5,4
55-59	1	1	3	5	13,5
60-64	2	3	1	6	16,2
65-69	1	3	2	6	16,2
70-74	1	1	3	5	13,5
75-79	2	2	3	7	19
80-84	1	1		2	5,4
85+			1	1	2,7

(Zdroj dat: vlastní soubor)

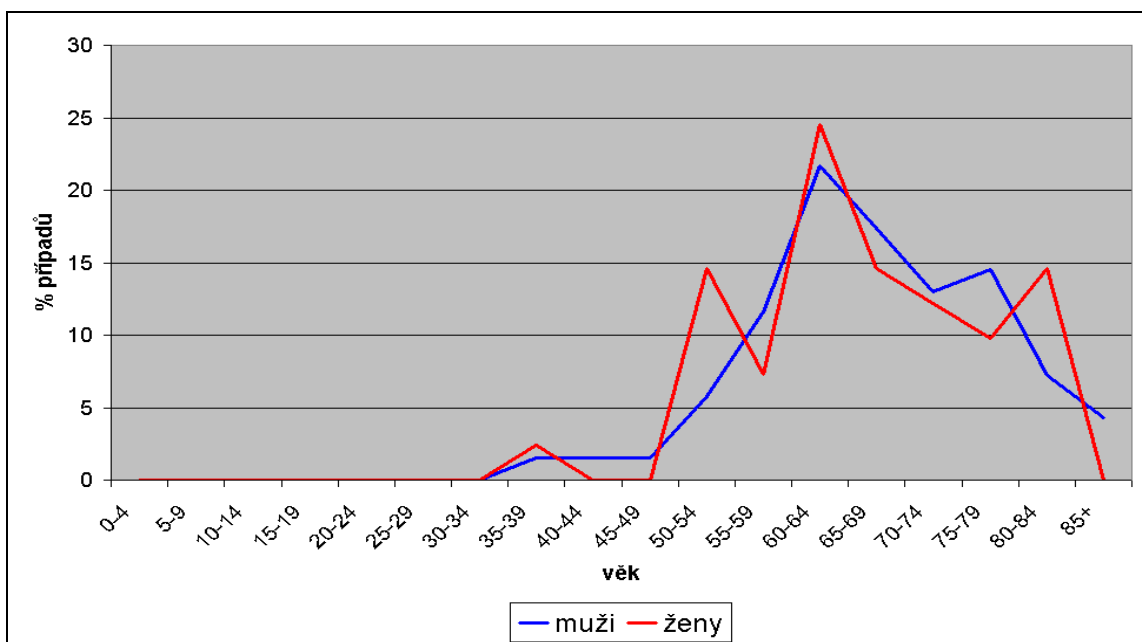
Pro přehlednější konfrontaci uvedených údajů jsme použili grafy. V grafech 15-17 je porovnána incidence podle věkových skupin a lokalizace podle pohlaví, v grafu 18 pak incidence podle věku a lokalizace celkově.

Graf 15 Srovnání incidence tumorů pravého kolon podle věku a pohlaví



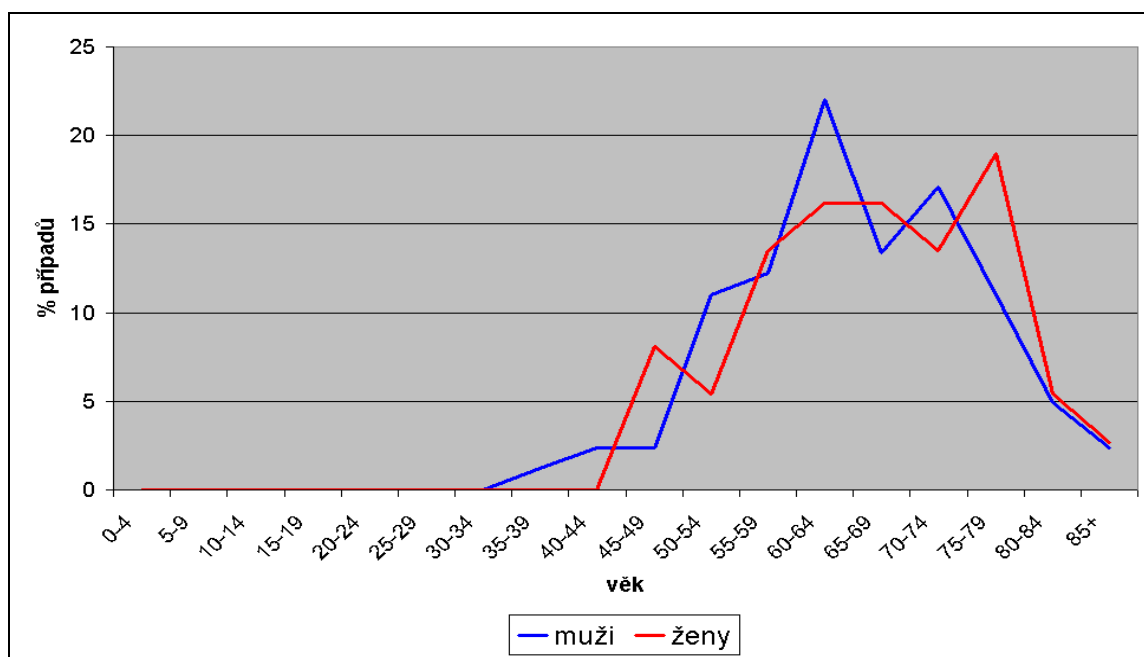
(Zdroj: vlastní soubor)

Graf 16 Srovnání incidence tumorů levého kolon podle věku a pohlaví



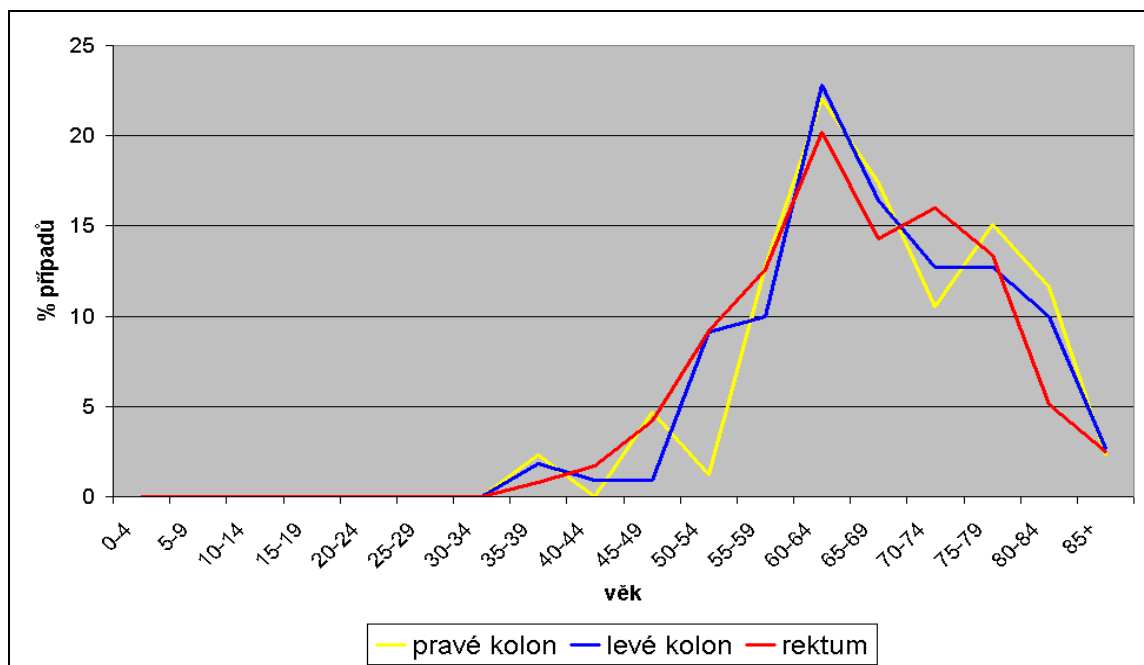
(Zdroj: vlastní soubor)

Graf 17 Srovnání incidence tumorů rekta podle věku a pohlaví



(Zdroj: vlastní soubor)

Graf 18 Srovnání incidence KRK podle věku a lokalizace tumoru



(Zdroj: vlastní soubor)

Z uvedených údajů vyplývá, že u tumorů pravého kolon je maximální incidence u žen ve věkové skupině 65-69 let, u mužů ve skupině 60-64 let, další vrchol je pak ve věku 75-79 let. U tumorů levého kolon je nejvyšší incidence ve skupině 60-64 let u obou pohlaví. U karcinomů rekta je maximální incidence u mužů opět ve věku 60-64 let, u žen však incidence ve věku 75-79 let mírně převyšuje incidenci ve skupinách 60-64 a 65-69 let. Pokud ovšem srovnáme incidenci podle lokalizace celkově bez ohledu na pohlaví, je nejvyšší incidence pro všechny lokalizace ve skupině 60-64 let.

2.4.4 *Klinické stadium*

Staging byl určen podle definitivní histologie operačního preparátu. Sledovali jsme rozsah vlastního nádoru (T0-T4) a dále byli pacienti zařazeni do skupin podle stadia (stadium 0-IV). V tab. 24 jsou uvedeni pacienti v jednotlivých letech dle rozsahu tumoru (T), v tab. 25 jsou pak uvedena stadia nemoci v jednotlivých letech.

Tab. 24 Počet pacientů v jednotlivých letech podle rozsahu tumoru, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
Tis	1	1	1	3	1,0
T1	6	14	9	29	9,2
T2	21	25	34	80	25,4
T3	39	58	50	147	46,6
T4	19	17	20	56	17,8

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 25 Počet pacientů v jednotlivých letech podle stadia nemoci, celkem a v procentech celku

	2006	2007	2008	celkem	%
0	1	1	1	3	1,0
I	24	31	36	91	28,9
II	33	40	34	107	33,9
III	12	18	21	51	16,2
IV	16	25	22	63	20,0

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Rozložení pacientů podle rozsahu tumoru a lokalizace je uvedeno v tab. 26, rozdělení podle lokalizace a stadia nemoci v tab. 27.

Tab. 26 Počet pacientů podle rozsahu tumoru (T) a lokalizace

	Tis	T1	T2	T3	T4	celkem
C18.0	1	1	8	12	3	25
C18.2			5	18	3	26
C18.3		2	3	9	4	18
C18.4		1	3	9	4	17
C18.5		1	7	3		11
C18.6		1	2	4	1	8
C18.7		7	13	32	8	60
C19		1	7	15	8	31
C20	2	15	32	45	25	119
celkem	3	29	80	147	56	315

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 27 Počet pacientů podle stadia nemoci a lokalizace

	0	I	II	III	IV	celkem
C18.0	1	6	5	10	3	25
C18.2		5	8	10	3	26
C18.3		5	5	4	4	18
C18.4		4	6	6	1	17
C18.5		6	1	2	2	11
C18.6		3	3	1	1	8
C18.7		19	23	7	11	60
C19		5	11	0	15	31
C20	2	38	45	11	23	119
celkem	3	91	107	51	63	315

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z uvedených údajů vyplývá, že téměř 2/3 tumorů byly zjištěny již v pokročilém rozsahu (T3-4). Z celkového počtu byla již více než 1/3 onemocnění s postižením uzlin či vzdálenými metastázami. U 63 pacientů (20 % z celkového počtu) byly zjištěné vzdálené synchronní metastázy (v játrech, u 6 pacientů byly současně metastatickým procesem postiženy i plíce).

Pro srovnání procentuálního zastoupení jednotlivých diagnostikovaných stádií tumoru jsme použili údaje ÚZIS ČR pro roky 2003-2005 (tab. 28).

Tab. 28 Procentuální zastoupení stádií KRK

	ÚZIS ČR	vlastní soubor
Stadium I	26,9	29,2
Stadium II	34,6	34,2
Stadium III	25,1	16,4
Stadium IV	13,4	20,2

(Zdroj dat: ÚZIS ČR a vlastní soubor)

Z tabulky je zřejmé, že v našem souboru se procentuálně více vyskytovalo časné stadium I, ale naopak i pozdní stadium IV. U stadia II byly v obou souborech výsledky téměř shodné.

2.4.5 Operace

Všichni pacienti v našem souboru byli operováni. Pouze u 2 pacientů z celého souboru nebylo možno provést žádný chirurgický výkon (explorace), u 221 pacientů byla provedena radikální operace (výkon, při kterém byla odstraněna část střeva s karcinomem a event. i metastatické regionální uzliny – tzn., že nezůstal žádný reziduální tumor) a u 94 pacientů operace skončila jako paliativní výkon (tj. odstranění střeva s tumorem, kdy zůstal reziduální tumor či metastatické uzliny nebo metastázy ve vzdálených orgánech, nebo byla provedena operace zajišťující derivaci stolice – stomie či spojková operace) (tab. 28).

Tab. 28 Počet pacientů v jednotlivých letech podle typu operace, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
radikální	61	80	80	221	70,2
paliativní	25	35	34	94	29,8

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Do skupiny radikálně provedených operačních výkonů byly zařazeny resekční výkony (tj. odstranění střeva s tumorem s obnovením kontinuity event. se zajištěním derivace pomocí stomie), amputace rekta se založením trvalého střevního vývodu nebo výkony ve formě široké excize při nízkých stádiích karcinomu rekta – technikou transanální endoskopické mikrochirurgie pomocí operačního rektoskopu. Laparoskopicky bylo provedeno 26 operací. Přehled těchto výkonů je v tab. 29. Mezi paliativní výkony byly začleněny paliativní resekce, založení derivační stomie, provedení spojkové operace. Do této skupiny jsou připojeny i explorativní výkony, kdy nebylo možno provést žádný chirurgický výkon pro značnou pokročilost maligního onemocnění – generalizaci (tab. 30).

Tab. 29 Počet pacientů v jednotlivých letech podle typu radikální operace

	2006	2007	2008	celkem
resekce	43	65	59	167
amputace rekta	9	9	12	30
operační rektoskop	9	6	9	24
celkem	61	80	80	221

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 30 Počet pacientů v jednotlivých letech podle typu paliativního výkonu

	2006	2007	2008	celkem
resekce	7	22	13	42
stomie	14	11	15	40
spojková operace	4	1	5	10
explorace	0	1	1	2
celkem	25	35	34	94

(Zdroj dat: vlastní soubor)

2.4.6 Stomie

Z celkového počtu operací bylo založeno 76 stomií (nejčastěji sigmoideostomie nebo transversostomie) – 40 derivačních stomií pro pokročilost tumoru, 30 stomií při amputacích rekta a 6 stomií při resekčních výkonech, kdy nebyla obnovena kontinuita střeva. Rozdělení vytvořených stomií dle typu operace v jednotlivých letech je uveden v tab. 31.

Tab. 31 Počet stomií v jednotlivých letech a podle typu výkonu

	2006	2007	2008	celkem
radikální - amputace	9	9	12	30
radikální - resekce	2	1	3	6
paliativní	14	11	15	40
celkem	25	21	30	76

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Stomií skončilo 24,1 % všech operací pro kolorektální karcinom.

2.4.7 Obezita

Kritériem pro zařazení do této skupiny byla hodnota BMI (body mass index). Byly vybrány osoby s nadváhou (tj. BMI 25-30) a obezní (BMI více než 30). BMI je u většiny pacientů v dokumentaci uveden (je zadávána výška a váha pacienta při příjmu, BMI je automaticky vypočítán). Pokud nebyl údaj uveden, pak byl pacient zařazen do skupiny podle zápisu lékařského vyšetření v chorobopisu, zda má nadváhu či je obezní. Pokud nebyla uvedena ani tato informace, na pacienta bylo pohlíženo jako na normostenika.

Pacienti s nadváhou či obezitou jsou uvedeni v následujících tabulkách – rozdělení podle pohlaví v jednotlivých letech (tab. 32) a podle pohlaví, celkem v absolutních číslech a procentech celé sledované skupiny (tab. 33).

Tab. 32 Počet pacientů s nadváhou či obezitou rozdělený podle jednotlivých let a pohlaví

	2006		2007		2008		celkem	
	nadváha	obezita	nadváha	obezita	nadváha	obezita	nadváha	obezita
muži	3	12	8	13	7	30	18	55
ženy	1	2	4	13	3	12	8	27
celkem	4	14	12	26	10	42	26	82

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 33 Počet pacientů s nadváhou nebo obezitou v absolutních číslech a v procentech celku

	celkem		%	
	nadváha	obezita	nadváha	obezita
muži	18	55	8,9	27,2
ženy	8	27	7,1	23,9
celkem	26	82	8,3	26,0

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Pacienti s nadváhou a obézní pacienti byli přiřazeni do skupin také podle lokalizace tumoru – pravá část tračníku, levá část tračníku a konečník. Toto rozdělení je znázorněno v tab. 34. Jsou uvedeny celkové počty a procenta z celkového počtu.

Tab. 34 Počet pacientů s nadváhou či obezitou rozdělený podle lokalizace tumoru a pohlaví, v absolutních číslech a v procentech celku

	pravý kolon		levý kolon		rektum	
	nadváha	obezita	nadváha	obezita	nadváha	obezita
muži	6	8	5	16	7	31
ženy	3	10	2	7	3	10
celkem	27		30		51	
%	31,4		38,0		34,0	

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Souhrnně jsou údaje o nadváze a obezitě v absolutních číslech a procentuálním vyjádření shrnuty v tab. 35.

Tab. 35 Celkový počet pacientů s nadváhou a obezitou rozdělený podle pohlaví, procentuální zastoupení podle pohlaví a procenta celku

	Celkem		%
	nadváha	obezita	
muži	18	55	36,1
ženy	8	27	31,0
celkem	108		
%	34,3		

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z celkového počtu pacientů bylo obézních či s nadváhou 73 mužů a 35 žen, celkem 108 pacientů, tj. 34,3 % z celkového počtu nemocných. Více bylo obézních mužů (36 % z jejich celkového počtu) než žen (31 %).

2.4.8 Kouření

Z anamnesticky sdělených údajů bylo zjištěno, že z celkového počtu 315 osob bylo 53 aktivních kuřáků, 192 pacienti byli nekuřáci – tab. 36.

Tab. 36 Počet kuřáků, bývalých kuřáků a nekuřáků v jednotlivých letech, celkem a v procentech celku

	aktivní	bývalý	nekuřák	nezjištěno
2006	16	18	49	3
2007	14	21	73	7
2008	23	20	70	1
celkem	53	59	192	11
%	16,8	18,7	61	3,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z celkového počtu 53 kuřáků bylo 15 žen (tj. 28,3 %, resp. 13,3 % z celkového počtu žen) a 38 mužů (tj. 71,7 %, resp. 18,8 % z celkového počtu mužů). Z aktivních kuřáků bylo 36 % silných kuřáků (tj. 20 a více cigaret denně), 47 % kouřících 10–19 cigaret denně a 17 % slabých kuřáků (do 10 cigaret denně) (tab. 37).

Tab. 37 Rozdělení kuřáků v jednotlivých letech podle počtu vykouřených cigaret, celkem a v procentech celku

	0-9	10-19	20 a více	celkem
2006	2	8	6	16
2007	0	9	5	14
2008	7	8	8	23
celkem	9	25	19	53
%	17,0	47,2	35,8	

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Aktivní kuřáci tvořili 17 % z celkového počtu pacientů s diagnózou kolorektálního karcinomu, bývalých kuřáků bylo téměř 19 %.

2.4.9 Zhoubný novotvar v osobní a rodinné anamnéze

Ve sledovaném souboru bylo možné zjistit i údaje o zhoubném novotvaru u rodičů či v osobní anamnéze. Zvláště jsme si všímali pacientů, kteří již byli léčeni pro kolorektální karcinom nebo jejichž rodiče toto onemocnění měli. V tab. 38 jsou uvedeny počty pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou jakéhokoliv zhoubného novotvaru a kolorektálního karcinomu v jednotlivých letech.

Tab. 38 Počet pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou zhoubného novotvaru a KRK v jednotlivých letech, celkem a v procentech z celkového počtu pacientů

	2006	2007	2008	celkem	%
zhoubný novotvar	25	25	33	83	26,3
z toho KRK	4	4	11	19	6,0

(Zdroj dat: vlastní soubor)

V tab. 39 je uveden počet pacientů s pozitivní osobní anamnézou zhoubného novotvaru a kolorektálního karcinomu. Nejsou zařazeni pacienti s recidivou již léčeného onemocnění, ale jen pacienti s metachronním nádorem v tlustém střevu nebo konečníku.

Tab. 39 Počet pacientů s pozitivní osobní anamnézou zhoubného novotvaru a KRK v jednotlivých letech, celkem a v procentech z celkového počtu pacientů

	2006	2007	2008	celkem	%
zhoubný novotvar	15	12	15	42	13,3
z toho KRK	2	3	3	8	2,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

V dalších tabulkách (tab. 40 a tab. 41) jsou uvedeni pacienti s pozitivní osobní anamnézou zhoubného novotvaru a kolorektálního karcinomu v jednotlivých letech rozdělení podle pohlaví.

Tab. 40 Počet mužů s pozitivní osobní anamnézou zhoubného novotvaru a KRK v jednotlivých letech, celkem a v procentech z celkového počtu mužů

	2006	2007	2008	celkem	%
zhoubný novotvar	8	5	10	23	11,4
z toho KRK	1	1	2	4	2,0

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 41 Počet žen s pozitivní osobní anamnézou zhoubného novotvaru a KRK v jednotlivých letech, celkem a v procentech z celkového počtu žen

	2006	2007	2008	celkem	%
zhoubný novotvar	7	7	5	19	16,8
z toho KRK	1	2	1	4	3,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Ze zjištěných čísel je patrné, že maligní onemocnění rodičů se vyskytovalo u více než 1/4 nemocných. 6 % pacientů s kolorektálním karcinomem mělo stejnou chorobou postiženo i jednoho nebo oba z rodičů. Jiným zhoubným novotvarem než KRK bylo postiženo 13 % sledovaných osob. 2,5 % pacientů bylo již dříve pro kolorektální karcinom léčeno (metachronní tumor).

2.4.10 Zjištění kolorektálního karcinomu v rámci screeningu

Z celkového počtu 315 pacientů bylo 10 pacientů s kolorektálním karcinomem odhaleno na základě vyšetření ve screeningovém programu – po pozitivním testu na okultní krvácení byli pacienti podrobeni kolonoskopickému vyšetření s detekcí malignity – viz tab. 42.

Tab. 42 Počet pacientů s KRK zjištěným při screeningu v jednotlivých letech a podle věkových skupin

	2006	2007	2008	celkem
45-49		1		1
50-54				
55-59	1		4	5
60-64	1	1	1	3
65-69	1			1

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z těchto 10 odhalených bylo 8 mužů a 2 ženy. Počet zjištěných jedinců při screeningu tvořil 3,2 % celkového počtu nemocných s kolorektálním karcinomem. V tab. 43 jsou uvedeni pacienti s KRK odhalením v rámci screeningu podle rozsahu zjištěného tumoru.

Tab. 43 Počet pacientů s KRK zjištěným při screeningu v jednotlivých letech podle stádia tumoru

	2006	2007	2008	celkem
T1	1	1	1	3
T2	1	1	4	6
T3	1	0	0	1
celkem	3	2	5	10

(Zdroj dat: vlastní soubor)

U 3 pacientů byl zjištěn tumor ve stadiu T1, u 6 pak ve stadiu T2. U těchto 9 osob nebyly postiženy uzliny ani nebyly prokázány vzdálené metastázy. U jednoho pacienta byl zjištěn pokročilý tumor ve stadiu T3 s postižením lymfatických uzlin a metastázami v játrech.

2.4.11 Stav po cholecystektomii

I když není stav po cholecystektomii (CHE) řazen k významným rizikovým faktorům kolorektálního karcinomu, bylo možné tento údaj snadno z dokumentace získat. Rozložení pacientů po CHE v jednotlivých letech dle lokalizace tumoru je uveden v tab. 44.

Tab. 44 Počet osob po CHE v jednotlivých letech a celkem podle lokalizace tumoru

	2006	2007	2008	celkem
C18.0		1		1
C18.2	1		1	2
C18.3	1	2		3
C18.4	2	2		4
C18.5	1			1
C18.6			2	2
C18.7	2	4	2	8
C19	2	3	1	6
C20	2	16	9	27
celkem	11	28	15	54

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Celkem bylo po cholecystektomii 10 pacientů s tumorem v pravé části tračníku, 11 pacientů s tumorem v levé části tračníku a 33 pacientů s tumorem rekta. Z celkového počtu pacientů bylo po cholecystektomii 54 osob (tj. 17,1 %). Procentuální vyjádření podle lokalizace tumoru je v následující tab. 45.

Tab. 45 Počet pacientů po CHE podle lokalizace tumoru, celkem a v procentech dané lokalizace

	celkem	po CHE	%
pravý kolon	86	10	11,6
levý kolon	79	11	13,9
rektum	150	33	22

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z uvedených výsledků vyplývá, že procentuálně nejvíce pacientů po CHE bylo ve skupině s tumorem rekta, naopak nejméně s tumorem v oblasti pravého tračníku.

2.4.12 Rodinný stav

Celý soubor byl rozčleněn do skupin podle rodinného stavu – svobodní, ve stavu manželském, rozvedení a vdovci či vdovy – tab. 46. Podobně byli rozděleni zvláště muži (tab. 47) a ženy (tab. 48).

Tab. 44 Rozdělení pacientů v jednotlivých letech podle rodinného stavu

stav	svobodný/á	manželský	rozvedený/á	vdovec/vdova
2006	6	62	2	16
2007	3	82	9	21
2008	3	77	10	24
celkem	12	221	21	61
%	3,8	70,1	6,7	19,4

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 47 Rozdělení mužů v jednotlivých letech podle rodinného stavu

	svobodný	manželský	rozvedený	vdovec
2006	6	45	2	5
2007	3	50	6	8
2008	3	59	4	11
celkem	12	154	12	24
%	5,9	76,3	5,9	11,9

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Tab. 48 Rozdělení žen v jednotlivých letech podle rodinného stavu

	svobodná	manželský	rozvedená	vdova
2006	0	17	0	11
2007	0	32	3	13
2008	0	18	6	13
celkem	0	67	9	37
%	0	59,3	8,0	32,7

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z výsledků je zřejmé, že většina pacientů žila v manželském stavu, osamoceně žilo 11,8 % mužů, žen pouze 8 %, téměř třetina žen byly vdovy, vdovci byla téměř čtvrtina mužů.

2.4.13 Bydliště

Při posuzování místa bydliště byli pacienti rozděleni do 4 skupin – žijící na vesnici, v malém městě (do 10 000 obyvatel), středním městě (10 000 – 50 000 obyvatel) a velkém městě (nad 50 000 obyvatel). Přehled je uveden v následující tabulce (tab. 49).

Obr. 49 Počet pacientů v jednotlivých letech rozdělený podle bydliště, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
vesnice	27	31	26	84	26,7
malé město	14	26	39	79	25,1
střední město	3	11	7	21	6,7
velké město	42	47	42	131	41,5

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z celkového počtu bylo 26,7 % vesnických obyvatel, 41,5 % pacientů pocházelo z krajského města. Přestože většina pacientů byla z českobudějovického okresu, pacienti spadající do skupiny středního města pocházeli z okolních okresních měst.

2.4.14 Zaměstnání

V době zjištění kolorektálního karcinomu bylo z 315 pacientů 122 osob v pracovním poměru, 183 osob bylo ve starobním důchodu a 8 osob v invalidním. Pouze u 2 pacientů nebylo zaměstnání zjištěno. Počty osob v jednotlivých letech rozdělené podle pracovního poměru, celkem a v procentech jsou uvedeny v tab. 50.

Tab. 50 Počet pacientů rozdělený podle pracovního zařazení v jednotlivých letech, celkem a v procentech

	2006	2007	2008	celkem	%
v pracovním poměru	34	41	47	122	38,7
ve starobním důchodu	47	70	66	183	58,1
v invalidním důchodu	3	4	1	8	2,6
nezjištěno	2	0	0	2	0,6

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Rozdělení pacientů podle pracovního poměru a pohlaví je uvedeno v tab. 51.

Tab. 51 Rozdělení pacientů v jednotlivých letech podle pracovního poměru a pohlaví, celkem a v procentech

	muži		ženy			
	celkem	%	celkem	%	celkem	%
pracující	87	43,1	35	31	122	38,7
nepracující	113	55,9	78	69	191	60,7
nezjištěno	2	1	0	0	2	0,6

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z celkového počtu pacientů bylo v době zjištění KRK téměř 39 % osob v pracovním poměru, nepracujících bylo téměř 61 %. Pracujících mužů bylo 43,1 %, tedy o 12 % více než pracujících žen. Z absolutních čísel v jednotlivých letech je patrné,

že se zvyšoval počet pacientů s kolorektálním karcinomem, kteří jsou ekonomicky aktivní.

Z údajů uvedených v lékařské dokumentaci bylo zjištěno, že ze 122 osob v pracovním poměru odešlo po léčbě do starobního důchodu 36 osob, 4 osobám byl přiznán invalidní důchod. 21 pacientů bylo ke konci roku 2008 ve stavu práce neschopných. 7 pacientů (4 ženy a 3 muži) bylo vzhledem k následkům léčby nuceno změnit zaměstnání (stomie, neschopnost vykonávat těžkou fyzickou práci apod.).

2.4.15 Úmrtí

Ve sledovaném období let 2006–2008 zemřelo v našem souboru 54 osob. V tab. 52 jsou uvedeny počty zemřelých v jednotlivých letech s rozdělením podle příčiny úmrtí – na generalizaci základního onemocnění, na kardiovaskulární či jinou příčinu interní povahy a úmrtí na peroperační či časnou pooperační chirurgickou komplikaci.

Tab. 47 Počet zemřelých v jednotlivých letech rozdělený podle příčiny úmrtí, celkem a v procentech zemřelých

	2006	2007	2008	celkem	% zemřelých
generalizace	17	12	5	34	63
příčina interní povahy	8	6	3	17	31,5
operační komplikace	0	2	1	3	5,5
celkem	25	20	9	54	

(Zdroj dat: vlastní soubor)

Z výsledků vyplývá, že zemřelo 54 osob, což je 17 % z celkového počtu pacientů v souboru. U téměř 2/3 nemocných byla příčinou úmrtí generalizace kolorektálního karcinomu, u více než 31 % kardiovaskulární příčina, iktus či jiné interní onemocnění a u 5,5 % zemřelých byla příčinou komplikace spojená s vlastním chirurgickým výkonem (úmrtí na operačním stole, pooperační peritonitida apod.). Úmrtí na peri- či pooperační chirurgickou komplikaci tvořila necelé 1 % z celkového počtu operovaných.

2.5 *Diskuse*

Pro naše sledování bylo vybráno 315 pacientů operovaných pro kolorektální karcinom v letech 2006–2008, z toho 202 mužů a 113 žen. Pro srovnání byly použity údaje zveřejněné ÚZIS ČR, kde jsou zahrnuta data o pacientech s kolorektálním karcinomem z let 1977–2005.¹²⁴

Pokud porovnááme data ÚZIS týkající se věku (incidence ve věkových skupinách) za celé období let 1977–2005 a údaje posledních tří let (2003–2005), nejsou patrné významnější rozdíly ve věkových skupinách. Ale pokud tato data srovnáme s daty vlastního souboru, rozdíly jsou zřejmé. Podle údajů ÚZIS ČR je maximální incidence výskytu kolorektálního karcinomu ve věkové skupině 70-74 let, v našem souboru je patrná nejvyšší incidence výskytu ve věkové skupině 60-64 let. Při srovnání údajů pro jihočeský region, ať už souborně, nebo ve skupině mužů či žen, jsou výsledky obdobné – v našem souboru je maximální incidence opět posunuta do věkové skupiny 60-64 let. Tento posun je zřejmý i při srovnání incidencí podle lokalizace tumoru. Při statistickém zpracování věkových skupin bylo zjištěno, že hodnoty – kromě věkových skupin 45-49 let pro jihočeský region i celou ČR a ve věkové skupině 50-54 let pro ČR - vykazují statistickou významnost. Současně ale zjišťujeme, že ve vlastním souboru není rozdíl v incidenci podle věku mezi muži a ženami s kolorektálním karcinomem. Vzhledem k tomu, že srovnáváme údaje časově navazující na soubory ÚZIS, lze z těchto výsledků vyvozovat, že v našem regionu postupně dochází k posouvání výskytu KRK do mladších věkových skupin. Další příčinou tohoto posunu může být i fakt, že při dnešních diagnostických a vyšetřovacích metodách dochází k časnějšímu i častějšímu zachytu vlastního onemocnění. Nelze samozřejmě opominout i jednoznačný vliv aplikovaných preventivních opatření – screeningu u osob nad 50 let věku a dispenzárních programů u rizikových skupin. V našem souboru bylo v rámci screeningu odhaleno 10 kolorektálních karcinomů, což je pouze 3,2 % z celkového počtu nemocných, na rozdíl od údajů uváděných v literatuře (Frič - 6,4 % v roce 2005,

¹²⁴ ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*, 256 s.

Zavoral - až 16 %).^{125,126} Toto zjištění je poněkud zarážející a mohlo by vypovídat o nízkém využití populačního screeningu v našem regionu. Údaj, který uvádějí Frič, Zavoral i jiní autoři,¹²⁷ že více než 90 % kolorektálních karcinomů se vyskytuje u osob starších 50 let, je v našem sledování potvrzen, z našeho souboru bylo starších 50 let dokonce 94,3 % pacientů. Při komparaci údajů, které udává Čelko (40 % žen a 30% mužů s kolorektálním karcinomem je starších 75 let),¹²⁸ a výsledků z vlastního souboru (25,7 % žen a 24,2 % mužů) je patrné menší zastoupení obou pohlaví v nejvyšších věkových skupinách.

Lokalizace tumorů v našem souboru zhruba odpovídá rozložení kolorektálního karcinomu uváděnému v literatuře (Černý).¹²⁹

Při porovnávání klinických stadií onemocnění bylo zjištěno, že v našem souboru je více zastoupeno stadium I, incidence stadia II je srovnatelná s údaji ÚZIS,¹³⁰ ve stadiu III bylo menší zastoupení nemocných, naopak v našem souboru byl znatelně vyšší počet pacientů se zjištěným stadiem IV. Tento fakt na jednu stranu potvrzuje pozdní záchyt kolorektálního karcinomu, ale naopak vyšším zastoupením stadia I hovoří i o vzrůstajícím záchytu časných stadií této malignity.

Z vyhodnocení typu operací vyplývá, že více než 2/3 výkonů byly operace radikální. Výsledkem téměř 1/4 zákroků byla stomie. Při sledování úmrtí v souvislosti s léčbou KRK jsme zjistili, že na peri- či pooperační chirurgickou komplikaci zemřelo necelé 1 % pacientů.

Při sledování obezity jsme shledali, že obézních pacientů s kolorektálním karcinomem bylo 26 %, s nadváhou pak 8,3 %. V souboru bylo více obézních mužů. Naše výsledky nedosahují hodnot uváděných pro počty obézních v české populaci.¹³¹

Pacientů s kolorektálním karcinomem – kuřáků – bylo 17 %.

¹²⁵ FRIČ, P. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR.

¹²⁶ ZAVORAL, M.; ZÁVADA, F. Skrining sporadického kolorektálního karcinomu v České republice, s. 950-954.

¹²⁷ FRIČ, P.; ZAVORAL, M. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR, s. 221-224.

¹²⁸ ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu, s. 40-44.

¹²⁹ ČERNÝ, J. *Chirurgia tráviacej rúry*, s. 306-321

¹³⁰ DUŠEK, L. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice*.

¹³¹ Obezita.

Zajímavé je zjištění, že 26,3 % pacientů z našeho souboru mělo některého z rodičů postiženo maligním onemocněním (z toho 6 % kolorektálním karcinomem). V osobní anamnéze mělo zhoubný novotvar 13,3 % nemocných, metachronní kolorektální karcinom mělo 2,5 % pacientů (Lukáš uvádí až 5 %).¹³² Pozitivní osobní anamnéza zhoubného novotvaru byla častější u žen (16,8 %) než u mužů (11,4 %).

Z celkového počtu pacientů našeho souboru bylo po cholecystektomii 17,1 %. Při rozdělení podle lokalizace bylo po cholecystektomii 11,6 % osob s tumorem v pravém tračníku, 13,9 % s tumorem v levé části tračníku a 22 % s tumorem rekta. Z těchto závěrů nepotvrzujeme, že by cholecystektomie byla rizikovým faktorem pro vznik karcinomu v pravé části tračníku, jak uvádějí Bortlík a Lukáš.^{133,134}

Při zjišťování ekonomické aktivity pacientů s kolorektálním karcinomem jsme zjistili, že v našem souboru bylo 43,1 % mužů a 31 % žen v pracovním poměru (tj. celkem 38,7 % pacientů). Po léčbě odešlo 36 osob ze skupiny ekonomicky aktivních do starobního důchodu, 4 osobám byl přiznán důchod invalidní. Tato čísla potvrzují vysoký společenský dopad kolorektálního karcinomu. Navíc v důsledku léčby bylo nuceno 7 pacientů změnit zaměstnání.

Cíle práce byly splněny.

Hypotéza, že výskyt rizikových faktorů kolorektálního karcinomu je ve sledovaných údajích v obou srovnávaných souborech stejná, nebyla potvrzena. Výsledky dokazují rozdíly ve věkové struktuře.

¹³² LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

¹³³ BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom, s. 64-74.

¹³⁴ LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom, s. 86-95.

3 ZÁVĚR

Kolorektální karcinom je ve světovém měřítku druhou nejčastější malignitou u obou pohlaví, je nejčastějším zhoubným nádorem gastrointestinálního traktu. V evropské populaci onemocní touto chorobou každý dvacátý člověk. Incidence kolorektálního karcinomu v české populaci nás katapultuje na vrcholnou příčku, hlavně v incidenci u mužů. V roce 2002 výskyt kolorektálního karcinomu u českých mužů dokonce překonal incidenci zhoubného novotvaru plic. I když ve statistikách úmrtnosti našťestí nefiguruje zhoubný novotvar tlustého střeva a konečníku na první příčce, v evropském měřítku ji jen těsně atakujeme.

Zhoubné nádory obecně patří mezi tzv. preventabilní onemocnění. Kromě určité míry geneticky podmíněných malignit či geneticky přenosné individuální vnímavosti stojí za jejich vznikem řada vnějších faktorů. Kolorektální karcinom patří k prevencí nejsnáze ovlivnitelným malignitám. Moderně pojatá výchova ke zdraví se nemůže spokojit jen s předáváním informací o vzniku, příznacích, průběhu nemoci nebo následcích, ale musí usilovat hlavně o prosazování a akceptování preventivních opatření, o ovlivnění postojů a chování celé populace. V tomto smyslu jsou nastavena i primárně preventivní opatření, která jsou celospolečenským programem. Indikátorem úspěšnosti primární prevence je právě incidence. Velký důraz je kladen i na včasnou diagnostiku karcinomu, tedy zjištění v době, kdy je kurabilní. Určitým obrazem včasné diagnostiky je tzv. mortalita/incidence index, který ale pro naši populaci není příliš lichotivý. I dnes, kdy již několik let fungují zaběhnuté systémy screeningů a dispenzarizací, je značná část kolorektálních karcinomů diagnostikována pozdě. Příčinou je i podcenění příznaků onemocnění. Velkým problémem do budoucna je ovšem stárnutí populace, takže dle odhadů lze předpokládat, že výskyt kolorektálního karcinomu se bude ještě zvyšovat. Určitým povzbuzením může být ale skutečnost, že incidence dnes již nestoupá tak strmě. Příkladem a pobídkou pro nás může být pokles výskytu kolorektálního karcinomu v některých vyspělých zemích.

Jako určité varování je třeba považovat shrnutí výsledků našeho souboru. I když bereme v úvahu, že v této skupině byli zahrnuti jen pacienti, kteří prodělali nějaký

chirurgický zákrok, při srovnání s oficiálně uváděnými údaji bylo zjištěno, že maximální výskyt kolorektálního karcinomu v našem souboru nemocných byl v mladších věkových skupinách. Tento rozdíl byl podpořen i statistickou analýzou. Zároveň jsme zjistili, že v našem souboru nebyla diference ve věku u mužů a u žen s touto malignitou.

I když byly a jsou prováděny četné studie, které zkoumaly a zkoumají rentabilitu preventivních opatření v naší populaci (modely srovnávající četnost provádění testů na okultní krvácení a kolonoskopických vyšetření), nelze zcela jednoznačně určit, kde je hranice mezi finančními náklady a event. včasnou diagnostikou kolorektálního karcinomu s možností úspěšné léčby. Pokud by bylo potvrzeno, že výskyt kolorektálního karcinomu se v lidské populaci pomalu přesouvá do nižších věkových skupin, pak se pravděpodobně i aplikace screeningových metod bude týkat mladších osob. Výsledky této práce to jistě naznačují. Otázkou zůstává, jak a kam se v časovém horizontu let posunou i možnosti prevence, diagnostiky a léčby tohoto onemocnění.

4 Seznam použitých zdrojů

ABU, Z. M. Virtual CT colonoscopy versus conventional colonoscopy: A prospective study. *Hepato-Gastroenterology*, 2005, vol. 52, suppl.1, p. A171.

AUER, T.; PFEIFER, J. Colon cancer – surgical standard treatment. *Proktologia*, 2006, vol. 7, suppl. 1, p. 12. ISSN 1640-5382.

AXMAN, R.; FRÁNĚ, F. Desetileté zkušenosti s transanální endoskopickou mikrochirurgií. *Rozhledy v chirurgii*, 2004, roč. 83, č. 1, s. 14-16. ISSN 1803-6597.

AXMAN, R.; FRÁNĚ, F. Naše zkušenosti s transanální endoskopickou mikrochirurgií (TEM). *Slovenská chirurgia*, 2005, roč. 2, č. 4, s. 9-10. ISSN 1336-5975.

AXMAN, R.; ŠVEJDA, K.; MATĚJKA, M. Maligní melanom rekta – kazuistika. *Slovenská chirurgia*, 2006. roč. 3, č. 4, s. 4-5. ISSN 1336-5975.

BARTRAM, C.; SUDOL-SZOPINSKA, I. Anorectal endoluminal 3D ultrasonography. *Proktologia*, 2004, vol. 5, no. 1, p. 8-15. ISSN 1640-5382.

BECKER, H. D.; HOHENBERGER, W.; JUNGINGER, T. et al. *Chirurgická onkologie*. Přel. M. Duda a kol. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2005. 854 s. Přel. z něm. orig. *Chirurgische Onkologie*. ISBN 80-247-0720-9.

BĚLEŠOVÁ, M. Úloha praktického lékaře v onkologické prevenci. *Medicína pro praxi* [online]. 2007, č. 9 [cit. 2009-02-22]. Dostupný z WWW: <<http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200709-0006.php>>. ISSN - 1803-5310.

BOLAND, C. R.; SINICROPE, F. A; BRENNER, D. E. et al. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*, 2000, vol. 118, s. 115-128.

BORTLÍK, M. Chemoprevence nádorů gastrointestinálního traktu. *Remedia*, 2007, roč. 17, č. 4, s. 356-361. ISSN 0862-8947.

BORTLÍK, M. Kolorektální karcinom. *Remedia*, 2003, roč. 13, suppl. 1, s. 64-74. ISSN 0862-8947.

BORTLÍK, M.; CHALUPNÁ, P.; LUKÁŠ, M. Depistážní a dispenzární programy u kolorektálního karcinomu. *Zdravotnické noviny* [online]. 16.1.2003 [cit. 2009-01-30]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=151113>>.

BOUGHTON, B. Vitamin B protects against colorectal cancer. *THE LANCET Oncology*, 2002, vol. 3, no. 4, p. 199. ISSN 1213-9432.

CWIERTKA, K. Přehled nechirurgické léčby kolorektálního karcinomu. *Onkologie* [online]. 2008, č. 1 [cit. 2008-10-02]. Dostupný z WWW: <<http://www.onkologiecs.cz/>>.

ČELKO, A. M. Epidemiologie, trendy incidence a mortality kolorektálního karcinomu. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 40-44. ISSN 1210-6755.

ČERNÝ, J. *Chirurgia tráviacej rúry*. 1. vyd. Martin: Osveta, 1988. 512 s.

DUDA, M.; VYSLOUŽIL, K.; SKALICKÝ, P. et al. Aktivní přístup k léčbě jaterních metastáz u kolorektálního karcinomu. *Slovenská chirurgia*, 2006, roč. 3, č. 6, s. 4-7. ISSN 1336-5975.

DUŠEK, L.; MUŽÍK, J.; KUBÁSEK, M. et al. *Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice* [online]. Masarykova univerzita [2005]. [cit. 2009-06-19]. Dostupný z WWW: <<http://www.svod.cz>>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.

FERLAY, J.; BRAY, F.; PISANI, P. et al. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide* [online]. IARC CancerBase, No. 5, version 2.0, IARC Press. Lyon. 2004. [cit. 2009-03-04]. Dostupný z WWW: <<http://www-dep.iarc.fr/>>.

FRASER, G. E. Associations between diet and cancer, ischemic heart disease, and all-cause mortality in non-Hispanic white California Seventh-day Adventists. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, vol. 70, p. 532-538. ISSN 0002-9165.

FRIČ, P.; ZAVORAL, M. Dispenzární programy vysokorizikových skupin kolorektálního karcinomu (KR-Ca). *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 48-51. ISSN 1210-6755.

FRIČ, P.; ZAVORAL, M.; POKORNÝ, P. et al. Český národní program screeningu kolorektálního karcinomu. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2005, roč. 59, suppl. 2, s. 87. ISSN 1213-323X.

FRIČ, P.; ZAVORAL, M.; SEIFERT, B. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR. *Medicína pro praxi* [online]. 2007, č. 9. [cit. 2009-05-12]. Dostupný z WWW: <<http://www.medicinapropraxi.cz/artkey/med-200709-0003.php>>. ISSN - 1803-5310.

FRIČ, P.; ZAVORAL, M.; SEIFERT, B. et al. Secondary prevention of colorectal cancer. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica*, 2006, vol. 4, no. 3, p. 90-93. ISSN 1214-4088.

FRIČ, P.; ZAVORAL, M.; SEIFERT, B. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v ČR. *Interní medicína*, 2007, roč. 9, č. 5, s. 221-224, ISSN 1212-7299.

FRIED, M. Otevřená, či laparoskopická resekce pro kolorektální karcinom? *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 52-61. ISSN 1210-6755.

Genetics Home Reference. *Lynch syndrome* [online]. April 2008. [cit. 2009-01-30]. Dostupný z WWW: <<http://ghr.nlm.nih.gov/condition=lynchsyndrome>>.

HOLUBEC, L. *Kolorektální karcinom. Současné možnosti diagnostiky a léčby*. Praha: Grada, 2004. 194 s. ISBN 80-2470-636-9.

HORÁK, L.; ŠTUKAVEC, J.; LISÝ, P. et al. Jaký typ paliativního výkonu volit u pokročilého karcinomu konečníku? *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 75-77. ISSN 1210-6755.

HORÁK, L.; ŠTUKAVEC, J.; DENEMARK, L. et al. Podílí se depistážní programy na stanovení časně diagnózy kolorektální rakoviny? Pohled klinika. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2007, roč. 61, suppl. 2, s. 33.

HUEBER, C.; BUEHLMANN, R.; NOTTER, M. et al. Rectal carcinoma treated with peroperative hyperfractionated radiotherapy followed by surgery and postoperative chemotherapy – results of a pilot study. *Hepato-Gastroenterology*, 2005, vol. 52, suppl. 1, p. A172. ISSN 0172-6390.

CHAO, A.; THUN, M. J.; CONNELL, C. J. et al. Spotřeba masa a riziko vzniku kolorektálního karcinomu. *Jama – CS*. 2005, roč. 13, č. 11, s. 667-678. ISSN 1210-4132.

CHROMÝ, M.; HÁJEK, E. Neoadjuvantní terapie karcinomu rekta a endosonografie. Zhodnocení, komparace metod, otázka kurativy. *Sborník přednášek. XI. Jihočeské onkologické dny*, 2004, s. 24-26. ISBN 80-239-3557-7.

Inherited Colorectal Cancer Registries. *Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer* [online]. 2006 [cit. 2009-05-21]. Dostupný z WWW: <<http://www.clevelandclinic.org/registries/inherited/hnpcc.htm>>.

International Agency for Research on Cancer. *Cancer Mondial* [online]. 2005 [cit. 2009-06-12]. Dostupný z WWW: <<http://www-dep.iarc.fr/>>.

KOHOUTOVÁ, M.; ŠTEKROVÁ, J.; ŠULOVÁ, M. et al. Hereditární formy kolorektální adenomatózní polypózy. *Časopis lékařů českých*, 2006, roč. 145, č. 6, s. 475-479. ISSN 1803-6597.

Kolorektální karcinom patří mezi nejlépe ovlivnitelná a léčitelná onkologická onemocnění. *Zdravotnické noviny* [online]. 6.12.2001 [cit. 2008-10-02]. Dostupný z WWW: <<http://zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=141007>>.

KONVALINKA, D.; VRTĚL, R.; HYJÁNEK, J. et al. Presymptomatická diagnostika familiární adenomatózní polypózy (FAP) pomocí Protein Truncation Testu (PTT). *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2003, roč. 57, č. 4, s. 132-139. ISSN 1213-323X.

LUDVÍKOVÁ, M.; HOLUBEC, L.; FÍNEK, J. et al. Nádorové markery v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu. *Sborník přednášek. XI. Jihočeské onkologické dny*, 2004, s. 17-20. ISBN 80-239-3557-7.

LUKÁŠ, M.; DONOVAL, R. Kolorektální karcinom. Etiopatogeneze a dispenzární programy. *Medicína po promoci*, 2006, roč. 7, č. 3, s. 86-95. ISSN 1212-9445.

LUKÁŠ, M. Idiopatické střevní záněty a kolorektální karcinom. Nové souvislosti a další perspektivy. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2006, roč. 60, č. 3, s. 113-118. ISSN 1213-323X.

LYON, C. C.; SMITH, A. J. *Abdominal Stomas and their Skin Disorders. An Atlas of Diagnosis and Management*. London: Martin Dunitz, 2001. 220 s. ISBN 1-85317-896-9.

MINÁRIK, M.; MINÁRIKOVÁ, P. Genetika a biologie kolorektálního karcinomu. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 68-73. ISSN 1210-6755.

NEGRI, E; BRAGA, C.; LAVECCHIA, C. Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. *British Journal of Cancer*, 1998, vol. 77, p. 174-179. ISSN 1532-1827 0007-0920.

Obezita [online]. 2008 [cit.2009-07-08]. Dostupný z WWW: <<http://www.obezita-info.cz>>.

PAFKO, P.; STOLZ, A.; LISCHKE, R. Plicní metastázy kolorektálního karcinomu. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2005, roč. 13, č. 2, s. 72-74. ISSN 1210-6755.

PANTOFLÍČEK, J.; RYSKA, M.; BĚLINA, F. Multimodální terapie v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2002, roč. 10, č. 4, s. 154-158. ISSN 1210-6755.

PARAF, F.; JOTHY, S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study. *Diseases of Colon and Rectum*, 2000, vol. 43, p. 1222-1226. ISSN 0012-3706.

PARKIN, D. M.; BRAY, F.; FERLAY, J. et al. Global cancer statistics, 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2005, vol. 55, no. 2, p. 74-108. ISSN 0007-9235.

PETRUŽELKA, L. Jak dál v léčbě kolorektálního karcinomu. *Zdravotnické noviny* [online] . 8.6.2009 [cit.2009-06-25]. Dostupný z WWW: <<http://www.zdravotnickenoviny.cz/scripts/detail.php?id=428707>>.

PLEVOVÁ, P.; ŠTEKROVÁ, J.; KOHOUTOVÁ, M. et al. Familiární adenomatózní polypóza. *Klinická onkologie*, 2009, roč. 22, suppl., s. 16-19. ISSN 0862-495X.

PLEVOVÁ, P.; NOVOTNÝ, J.; ŠACHLOVÁ, M. et al. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klinická onkologie*, 2009, roč. 22, suppl., s. 12-15. ISSN 0862-495X.

PRAUSOVÁ, J. Biologická léčba metastazujícího kolorektálního karcinomu. *Tempus Medicorum*, 2009, roč. 18, č. 5, s. 18. ISSN 1214-7524.

RUDZKI, S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the prophylaxis and adjuvant treatment of colorectal cancer. *Proktologia*, 2004, vol. 5, no. 1, p. 54-63. ISSN 1640-5382.

Sbírka zákonů č. 108/2006. *Zákon ze dne 14. března 2006 o sociálních službách*. Sbírka zákonů České republiky.

Sbírka zákonů č.155/1995. *Zákon ze dne 30. června 1995 o důchodovém pojištění*. Sbírka zákonů České republiky.

Sbírka zákonů č.187/2006. *Zákon ze dne 14. března 2006 o nemocenském pojištění, ve znění pozdějších předpisů, s účinností od 1. 1. 2009*. Sbírka zákonů České republiky.

Sbírka zákonů č. 206/2009. *Zákon ze dne 17. června 2009, kterým se mění zákon č. 108/2006 Sb., o sociálních službách, ve znění pozdějších předpisů, a některé další zákony*. Sbírka zákonů České republiky. ISSN 1211-1244.

SCHIANODI, DI VISCONTE. M.; DI BELLA, R.; SANNA, A. et al. Screening for colorectal cancer. *Proktologia*, 2006, vol. 7, suppl. 1, p. 26-27. ISSN 1640-5382.

SKŘIČKA, T. Rectal cancer – surgical standard treatment. *Proktologia*, 2006, vol. 7, suppl. 1, p. 13. ISSN 1640-5382.

SLADKÁ, J. Kolorektální karcinom v ČR. Poslední desetiletí ve znamení neblahého prvenství. *Medicína*, 2002, roč. 9, č. 7-8, s. 12.

STURMER, C. et al. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, vol. 92, p. 1178-1181, ISSN 1460-2105 0027-8874.

ŠAFANDA, M. Bevacizumab (Avastin) v léčbě kolorektálního karcinomu. *THE LANCET Oncology*, 2008, roč. 7, č. 3, dodatek. ISSN 1213-9432.

ŠPIČÁK, J. Nádorová chemoprevence v gastroenterologii. *Bulletin hepato-pankreato-biliární chirurgie*, 2002, roč. 10, suppl. 1, s.106-107. ISSN 1210-6755.

ŠTĚPÁNKOVÁ, H.; FORETOVÁ, L.; KOHOUTOVÁ, M. et al. Genetické poradenství u nemocných s kolorektálním karcinomem. *Sborník přednášek. XI. Jihočeské onkologické dny*, 2004, s. 12-13. ISBN 80-239-3557-7.

Test dobré shody. *Wikipedie. Otevřená encyklopedie* [online]. 16.12.2007 [cit. 2009-08-15].

Dostupný z WWW: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Test_dobr%C3%A9_shody>.

UICC - International Union Against Cancer. *TNM. Klasifikace zhoubných novotvarů*. 6. vyd.. Přel. J. Novák a F. Bešta. Praha: ÚZIS ČR, 2004. 196 s. ISBN 80-7280-391-3.

ÚZIS ČR. *Aktuální informace č. 06/09 - Zhoubné nádory v roce 2006* [online]. [cit. 2009-05-29]. Dostupný z www: <http://www.uzis.cz/news.php?mnu_id=1100>.

ÚZIS ČR. *Národní onkologický registr* [online]. [cit. 2009-08-01]. Dostupný z WWW: <http://www.uzis.cz/news.php?mnu_id=1100>.

ÚZIS ČR. *Novotvary 2005 ČR*. Praha: ÚZIS ČR, 2008. 256 s. ISBN 978-80-7280-723-9.

Vegetariánská strava. *Britské listy* [online]. 18.9.2005, vol. 9, no. 19 [cit. 2008-10-09]. Dostupný z WWW: <<http://www.blisty.cz/2005/9/19/art25066.html>>.

VÍTEK, P.; BUREŠ, J.; CHALUPA, J. et al. Chromokolonoskopie je přínosná pro nemocné po resekci kolorektálního karcinomu. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2007, roč. 61, suppl. 2, s. 42-43.

VIŽĎA, J.; HLADÍK, P.; URBANOVÁ, E. Imunoscintigrafie u kolorektálního karcinomu. *Česká a Slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2005, roč. 59, suppl. 2, s. 69.

Vyhláška, kterou se stanoví nemoci, u nichž se poskytuje dispenzární péče, časové rozmezí dispenzárních prohlídek a označení specializace dispenzarizujícího lékaře. *Vyhláška č. 386/2007 Sb. s účinností dnem 1. ledna 2008* [online][cit. 2009-05-29]. Dostupný z WWW: <<http://www.zakonynawebu.cz/>>.

Význam konzumace vlákniny pro prevenci kolorektálního karcinomu se nedaří prokázat. *Anamnéza* [online]. 2000. [cit. 2009-03-12]. Dostupný z WWW: <<http://www.avicena.cz/clanky/prevence/prevence9.htm>>.

VYZULA, R.; ŽALOUDEK, J. a kol. *Rakovina tlustého střeva a konečníku. Vybrané kapitoly*. Praha: MAXDORF, 2007. 296 s. ISBN 978-80-7345-140-0.

World Cancer Research Fund in Association with American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997. [Kap.] 4.10 Colon, rectum, p. 216-251. ISBN 1-899533-05-2.

World Health Organisation. *Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů. 10. revize*. Přeložil ÚZIS ČR. Verze druhá, vydání první. Praha: Bomton agency, s.r.o., 2008. 864 s. ISBN 978-80-904259-0-3.

WU, A. V. et al. Role of COX-2 in carcinogenesis of colorectal cancer and its relationship with tumorbiological characteristics and patients prognosis. *World Journal of Gastroenterology*, 2003, vol. 9, p. 1990-1994. ISSN 1007-9327.

ZAVORAL, M.; ZÁVADA, F. Skríníng sporadického kolorektálního karcinomu v České republice. *Časopis lékařů českých*, 2007, roč. 146, č. 12, s. 950-954. ISSN 1803-6597.

ZAVORAL, M. Colorectal cancer screening in the Czech Republic. *Folia Gastroenterologica et Hepatologica*, 2006, vol. 4, no. 3, p. 87-89. ISSN 1214-4088.

ZAVORAL, M. Kolorektální karcinom: screening a dispenzární programy – doporučený postup. *Trendy v medicíně*, 2002, roč. 4, č. 3, s. 116-119.

5 Klíčová slova

kolorektální karcinom - incidence - rizikové faktory - prevence

6 Seznam zkratek

ASA	kyselina acetylosalicylová
ASR-E	incidence přepočtená na evropský standard
ASR-W	incidence přepočtená na světový standard
AU	Austrálie
BMI	body mass index
CEA	karcinomembryonální antigen
Cis	carcinoma in situ
COX	cyklooxygenáza
CR	Chorvatsko
CT	počítačová tomografie
CZ, ČR	Česká republika
ČLS JEP	Česká lékařská společnost J. E. Purkyně
D	Německo
DK	Dánsko
DNA	kyselina deoxyribonukleová
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FCC	familiární kolorektální karcinom
H	Maďarsko
HNPCC	hereditární nepolypózní kolorektální karcinom
CHE	cholecystektomie
IBD	idiopatické střevní záněty
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
IS	Island
JAP	Japonsko
JČ	Jihočeský kraj
KRK	kolorektální karcinom
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MMR	mismatch repair
N	Norsko
NOR	Národní onkologický registr
NSA	nesteroidní antirevmatika
NZ	Nový Zéland
PET	pozitronová emisní tomografie
PSC	primární sklerotizující cholangitida
RER	replication error
SK	Slovensko
SLO	Slovinsko
TOKS	test na okultní krvácení do stolice
TPS	tkáňový polypeptidový specifický antigen
USA	Spojené státy americké
UZ	ultrazvuk
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
WHO	Světová zdravotnická organizace

7 Přílohy

Příloha 1 Soubor pacientů (údaj věku v letech) rozdělený podle jednotlivých let, pohlaví a lokalizace

rok	2006		2007		2008	
dg	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
C18.0	36,8	68,8	60,9	79,4	79,9	
	59,2	68,6	56,8	61	70,2	
	57,1	69,4	65	59,5	60,6	
	53,2		60	61,7	55,5	
	64,8		82,6	80,2	63,6	
	49,8		49,6			
C18.2	70,5	62,3	77,6	75,6	77,6	81,9
	69,5	73,6	82	74,2	78,8	69,1
		64,3	49,2	66,5	76,6	61,2
			81,7	63,7	83,2	
				38,2	61,6	
				81,9	56,5	
					75,2	
					70,7	
C18.3	66,5	61,6	67,2	87,2	63	55,4
	62,6	59,6	64,2	76,9	74,2	
	84,3		59,8	67		
	47,4		55,8	56,2		
			81,6			
C18.4	73,3	79	76,9	62,9	64,2	85,4
	77,9			69,8	84,5	73,8
	77,9			67,4	72,1	65,8
					65,4	68,8
					64,9	
C18.5	55		69	73	86,3	64,8
	66,7		69,2		74,2	
	84		65,4			
	63,6					

Příloha 2 Soubor pacientů (údaj věku v letech) rozdělený podle jednotlivých let, pohlaví a lokalizace

rok	2006		2007		2008	
dg	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
C18.6			63,2	54,6	61,2	83,5
					59,4	59,5
					44,4	84,6
C18.7	47,6	80	61,6	71,9	86,7	53,4
	79,6	81,5	65,7	65,8	70,7	38,9
	78,2	67,3	52,8	70,1	60,3	75,1
	66,5	62	77,4	69,7	60,7	83,8
	65,6	60,4	75,3	60,1	61,4	66,5
	62,9	50,6	72,1	53,4	75,2	
	63		70,4	76	86,2	
	54,2		60,2	77,7	79,4	
	74,2		58,5	73,8	72,2	
			57,3	64,2	72,5	
			64,1	57,8	75,1	
			36,7	53,2	76,1	
			55,4		72,2	
		62,9				
		79,2				
C19	64,1	60,3	84,1	75,9	61,2	69,1
	65,5	80,2	78,7	73,2	56	65,2
	69,7	60,6	82,3	62,9	83,6	54,3
	58,5	56,6	66,6	62,6	64,9	63,4
	81,7		59,6		68,3	
			50,9		65,3	
					59,6	
				72,6		

Příloha 3 Soubor pacientů (údaj věku v letech) rozdělený podle jednotlivých let, pohlaví a lokalizace

rok	2006		2007		2008	
dg	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
C20	52,5	62,6	85,7	76,1	73	56,9
	76,1	66,6	73,6	63	75,2	56,6
	70,4	56	72,5	60,3	56,9	54,2
	70	73,6	66,3	80,7	62,4	49,9
	70	79	56,5	78,2	63,5	45,7
	70,2	75,6	55	65,6	63,9	56,6
	69,4	60	53,5	61,7	61	79,3
	67,5	48,2	51,2	53,1	60,3	78,4
	65,2	83,2	73,6	72,1	56,6	76,2
	58,5		44,8	66,2	53,8	85,3
	78,9		87,1	66,2	53,5	70,4
	76,3		65,1	58,6	58	71
	70,7		60,5		57,9	71
	67,8		60,2		59,2	65,2
	51,2		51,8		59,2	64,6
	45,4		83,2		46,7	68
	80,5		70		36,2	
	76,2		71,6		41,6	
	76,3		68,8		76,1	
	72,4		67,4		76,1	
	65,8		64,9		75,3	
	61,7		63,2		74,3	
	61,6		60,5		80,6	
	57,2		63,8		82,6	
	51,2		62,9		71,3	
			55		69,1	
					68,8	
					64,2	
					65,4	
					65,6	
				67,3		