

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Management a ochrana veřejného zdraví

Lada Matesová

**Epidemiologie neinfekčních nemocí-karcinom tlustého střeva a
konečníku**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: doc. MUDr. Helena Kollárová

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Praha 3.5.2024

A handwritten signature in blue ink, reading "Malesová Lada", written over a horizontal dashed line.

podpis

Děkuji doc.MUDr.Heleně Kollárové za odborné vedení mojí bakalářské práce.Dále děkuji mojí rodině za podporu a trpělivost při psaní této práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: rešerše

Téma práce: Význam screeningu v problematice onemocnění

Název práce: Epidemiologie neinfekčních nemocí-karcinom tlustého střeva a konečníku.

Datum zadání:29.11.2023

Datum odevzdání: 3.5.2024

Vysoká škola, fakulta, ústav: Universita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Management a ochrana veřejného zdraví

Autor práce: Lada Matesová

Vedoucí práce: doc. MUDr. Helena Kollárová

Oponent práce: Mgr. Petr Ambroz Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Bakalářská práce obsahuje základní charakteristiku kolorektálního karcinomu, jeho epidemiologii a možnou prevenci tohoto onemocnění. Zahrnuje také informace o incidenci, prevalenci a mortalitě celosvětové i v rámci České republiky. A vyskytují se zde také informace o screeningových programech kolorektálního karcinomu v zemích Evropské unie.

Abstrakt v AJ: The bachelor's thesis contains the basic characteristics of colorectal cancer, its epidemiology and possible prevention of this disease. It also includes information on incidence, prevalence and mortality worldwide and within the Czech Republic. And there is also information about colorectal cancer screening programs in the countries of the European Union.

Klíčová slova v ČJ: kolorektální karcinom, tlusté střevo, nádorové onemocnění, screening.

Klíčová slova v AJ: colorectal cancer, colon, cancer disease, screening.

Rozsah: počet stran 52

Obsah

Úvod	6
Cíl práce.....	7
1 Anatomie tlustého střeva a konečníku	8
1.1 Slepé střevo	9
1.2 Tračník.....	9
1.3 Konečník.....	10
1.4 Funkce tlustého střeva	10
2 Kolorektální karcinom.....	11
2.1 Základní charakteristika	11
2.2 Patogeneze	11
2.2.1 Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s chromosomální nestabilitou	12
2.2.2 Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s mikrosatelitní nestabilitou	13
2.2.3 Karcinomy jejíž vznik souvisí s CIMP.....	13
2.3 Stadia kolorektálního karcinomu.....	14
2.4 Dukesova klasifikace (ČOS, 2023)	15
3 Etiologie-vnitřní a vnější rizikové faktory.....	16
3.1 Vnitřní příčiny	16
3.1.1 Chronická onemocnění střev	18
3.2 Vnější faktory	18
3.2.1 Další faktory	18
3.2.2 Klinické projevy	19
4 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v mezinárodním měřítku	20
4.1 Prevalence a poměr mortalita/incidence.....	22
4.2 Prevalence a poměr muži vs. ženy	22
4.3 Kumulativní riziko.....	26
5 Incidence a mortalita v České republice.....	27
5.1 Prevalence kolorektálního karcinomu	29
5.2 Klinická stadia	29
5.3 Věková struktura pacientů.....	30
6 Prevence vzniku kolorektálního karcinomu	32
7 Screeningové metody a jejich význam	33
7.1 Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v České republice	34
7.2 Výkonnost screeningu v České republice.....	36
Závěr.....	41
Seznam použitých zdrojů.....	42
Seznam zkratk.....	50
Seznam tabulek.....	51
Seznam obrázků.....	51

Úvod

Moderní životní styl se sebou přináší mimo spousty pozitiv i negativa. Jedním z nejvýznamnějších negativ jsou tzv. civilizační choroby. Jedná se o neinfekční onemocnění způsobená moderním životním stylem. Někdy se též označují jako nemoci z „nadbytku“. Mohou být zapříčiněny např.: vysokým příjmem kaloricky bohatých jídel, absencí pohybu, vlivy nezdravého životního prostředí (např. nárůstem škodlivin v prostředí), nadužíváním tabákových výrobků a alkoholu, genetickými faktory či špatnými psychosociálními vztahy. Svou roli zde hraje i stres a nové technologie. Civilizační onemocnění jsou nejčastější příčinou úmrtí v celosvětové populaci. To dokazují i údaje v tabulce č.1, která uvádí deset nejčastějších příčin úmrtí na světě v roce 2020. V porovnání s rokem 2019 se pouze změnila jednotlivé pozice a nově se v žebříčku objevilo také onemocnění COVID-19 (CDC, 2022). Civilizační choroby, mezi které řadíme i rakovinu, zde mají své nezastupitelné místo.

Tabulka 1 Nejčastější příčiny úmrtí v roce 2020

Příčina smrti	Procento z celkového počtu mrtvých
1. Kardiovaskulární onemocnění	20,6 %
2. Rakovina	17,8 %
3. Covid-19	10,4 %
4. Nehody	5,9 %
5. Mrtvice	4,7 %
6. Chronická onemocnění dolních cest dýchacích	4,5 %
7. Alzheimerova choroba	4 %
8. Cukrovka	3 %
9. Influenze a zápal plic	1,6 %
10. Nefritida, nefrotický syndrom a nefróza (onemocnění ledvin).	1,6 %

Zdroj: dle Světové zdravotnické organizace WHO, 2022

Rakovina tlustého střeva a konečníku neboli kolorektální karcinom je nejčastěji diagnostikovaným zhoubným nádorem a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění v Evropě. Jedná se o zhoubný nádor, který se vyznačuje nekontrolovaným růstem buněk v tlustém střevě nebo konečníku. Vyvíjí se pomalu a podobně jako jiné zhoubné nádory se může šířit do okolních i vzdálených částí těla. V roce 2018 bylo ve světě s kolorektálním karcinomem diagnostikováno přibližně 1 800 000 pacientů (IARC, 2018). Vysoká incidence a mortalita u tohoto onemocnění se vyskytuje zejména v oblastech střední Evropy včetně České republiky. V České republice je kolorektální karcinom dokonce třetí nejčastější nádorové onemocnění. Každoročně si u nás tuto diagnózu vyslechne přibližně 8000

pacientů, přičemž přibližně polovina z nich na toto onemocnění zemře (Dušek a kol., 2020). Díky zavedenému screeningovému programu v roce 2000 pro osoby nad 50 let došlo postupně k poklesu incidence i mortality. Naopak u mladších osob žijících v zahraničí však v posledních letech pozorujeme opačný trend (Brenner et al., 2019; Vuik et al., 2019).

Cíl práce

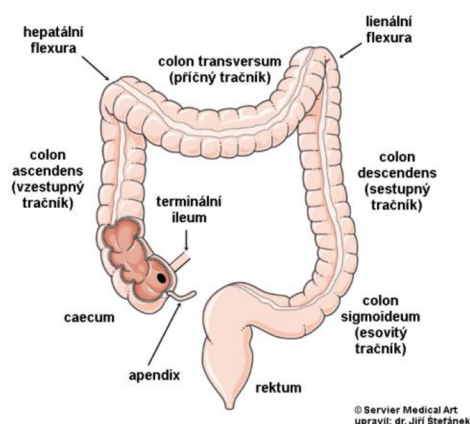
Hlavním cílem práce je vyzdvihnout význam screeningu pro ovlivnění počtu nově vzniklých případů kolorektálního karcinomu a monitoring stávajících případů a porovnat výskyt onemocnění v České republice a ve světě.

1 Anatomie tlustého střeva a konečníku

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je poslední úsek trávicí trubice, která přijímá z tenkého střeva kašovitý až tekutý obsah již bez obsahu živin vstřebaných v tenkém střevě. V tlustém střevě dochází ke vstřebání vody a elektrolytů a obsah se formuje ve stolici. Ta je pak z konečníku odstraněna análním otvorem. Na rozkladu obsahu tlustého střeva se podílí mimo jiné i kvasné a hnilobné procesy vyvolané mikroorganismy, jež jsou nedílnou součástí střevního prostředí. Navíc některé bakterie zde produkují vitamin K.

Tlusté střevo má větší průsvit a našedlou tmavší barvu. Jeho délka se pohybuje v rozmezí mezi 1,3-1,7 m a šířka v rozmezí 7,5-4 cm a je složeno z těchto po sobě jdoucích částí:

1. Slepé střevo (*caecum*)
2. Tračník (*colon*)
3. Konečník (*rectum*) (Čihák, 2002)



obrázek 1 Anatomie tlustého střeva

Zdroj: Čihák 2002

Na povrchu tlustého střeva se nachází tři bělavé podélné pruhy o šířce 8-10 mm zvané *taeniae coli*, což jsou ztluštění podélné svaloviny probíhající souvisle podél celého tlustého střeva. Označují se jako *taeniae mesocolica*, *taeniae omentalis*, *taeniae libera*. Všechny tři taenie se sbíhají na appendix a tvoří tam souvislou podélnou vrstvu svaloviny. Navíc se všechny tři taenie na přechodu esovité kličky a konečníku rozšiřují v souvislý plášť podélné svaloviny na konečníku. Tah taenií nakrčí střevo, což je patrné zevně jako vyklenutá místa tzv. *haustra coli* a zevnitř jako tzv. poloměsíčité řasy (*plicae semilunares*). Haustra dodávají tlustému střevu charakteristický vzhled střídavých výdutí a zaškrcení. Vznikají funkcí svaloviny podélné i příčné, proto se jejich poloha i velikost neustále mění. Poloměsíčité řasy jsou příčné řasy sliznice prominující dovnitř střeva a odpovídají zářezům. Jejich poloha a tvar

se rovněž mění s peristaltikou. Stěna tlustého střeva se skládá ze čtyř částí: sliznice, podslizniční vazivo, svalovina a serosa.

Sliznice tlustého střeva je bledá, žlutavá, bez klků (na rozdíl od tenkého střeva), kryta jednovrstevným cylindrickým epitelem. Obsahuje četné žlázy a jednoduché a dlouhé Lieberkühnovy krypty a také třeba pohárkové buňky, jež secernují hlen.

Podslizniční vazivo je řídké, obsahuje cévní a nervovou pletěň a zasahují do něho shluky lymfocytů ze sliznice.

Svalovina tlustého střeva se formuje do vnitřní cirkulární a zevní podélné vrstvy. Místní nahromadění cirkulárních snopců se označují jako sfinktery. Nachází se na různých místech ve všech úsecích tlustého střeva.

Serosa představuje peritoneální povlak podobně jako na tenkém střevě. Navíc zde vytváří tzv. *appendices epiploicae*, což jsou povrchové výběžky serosy vyplněné tukovým vazivem. Vyskytují se v blízkosti taenií a jejich význam není objasněn (Čihák, 2002).

1.1 Slepé střevo

Jedná se o nejširší část tlustého střeva uloženou v pravé jámě kyčelní. Vústění ilea do slepého střeva je na slizniční straně upravené jako chlopeň, *valva ileocaecalis*, která dovoluje průtok jen směrem z ilea do caeca, a brání refluxu obsahu. Na slepě zakončený dolní konec slepého střeva je připojen červovitý výběžek (*appendix vermiformis*), ve kterém se nachází četné množství lymfatické tkáně (Čihák, 2002).

1.2 Tračník

Tračník je hlavní částí tlustého střeva. Jednotlivými úseky obtáčí kličky tenkého střeva a přechází do malé pánve v konečník. Skládá se z několika částí:

- a) tračník vzestupný (*colon ascendens*)
- b) tračník příčný (*colon transversum*)
- c) tračník sestupný (*colon descendens*)
- d) esovitá klička (*colon sigmoideum*)

Vzestupný tračník (*colon ascendens*) je pokračováním slepého střeva, probíhá vpravo vzhůru a přechází pod játry pravým ohbím, *flexura coli dextra*, v příčný tračník (*colon transversum*). Je to nejdelší úsek tlustého střeva, prochází napříč břišní dutinou až k slezině. Levým ohbím, *flexura coli sinistra*, pokračuje v sestupný tračník (*colon descendens*). Ten sestupuje po levé straně břišní dutiny k okraji malé pánve do jámy kyčelní, kde přechází v esovitou kličku (*colon sigmoideum*), která pokračuje v terminální úsek tlustého střeva (Čihák, 2002).

1.3 Konečník

Jedná se o poslední úsek střeva v malé pánvi, který vyúsťuje navenek řitním otvorem (řit=anus). Je složen ze dvou hlavních částí, *ampulla recti*, kde se hromadí výkaly a kaudálněji uložený kanál, *canalis analis*, který je opatřen svěračem řitním (*musculus sphincter ani externus et internus*) (Čihák, 2002).

1.4 Funkce tlustého střeva

Ileocekálním ústí přichází do kolonu trávenina neboli chymus. Toto ústí funguje jako chlopeň a brání tak překotnému vyprazdňování kyčelníku a zároveň zpětnému návratu obsahu tlustého střeva. Navíc se otvírá rytmicky a tím tráveninu protlačuje do tlustého střeva. S chymem se do tlustého střeva dostávají nestravitelné a neresorbovatelné látky, zcela nestrávené stravitelné látky, složky trávicích šťáv (enzymy, žlučová barviva, žlučové kyseliny), hlen, střevní epitelie, leukocyty a bakterie. Sama sliznice produkuje především hlen a HCO_3^- výměnou za resorbovaný Cl^- . Hlen plní hlavně ochrannou funkci tj. očišťuje a navlhčuje sliznici, chrání ji před působením trávicích enzymů z tenkého střeva a podílí se na formování výkalů (Trojan a kol., 1987; Rokyta 2000).

Tlusté střevo je osídleno populací různých bakterií, z nichž nejvýznamnější jsou bakterie kvasné a hnilobné. Kvasné bakterie způsobují kvašení cukrů, tuků a obtížně stravitelné celulózy, čímž vzniká alkohol a plyny jako vodík, metan a oxid uhličitý. Tyto plyny odchází přes konečník ven a způsobují tzv. meteorismus. Bakterie hnilobné rozkládají bílkoviny a tím se vytvářejí toxické látky jako amoniak, fenol, indol, skatol, krezol, sirovodík, mastné kyseliny atd., které způsobují zápach. Většina těchto nebezpečných látek odchází z těla ve výkalech, částečně se však mohou vstřebat do krve a následně detoxikovat v játrech a vyloučit močí. Činností střevní mikroflóry vznikají i prospěšné látky zejména vitaminy K, thiamin (B1), a riboflavin (B2) (Trojan a kol., 1987; Rokyta 2000). Prostupem tlustým střevem se obsah postupně zahušťuje resorpcí vody a iontů, formuje se ve stolici a prochází do rekta. Při čtvrtinové náplni rektální ampuly se začínají objevovat defekační pocity, naplnění rekta objemem 100-200 ml vede k reflexní reakci vnitřního svěrače anu a k pocitu nucení na stolici. Denně se vyloučí 100–300 g stolice v závislosti na charakteru stravy (Trojan a kol., 1987; Rokyta, 2000).

2 Kolorektální karcinom

2.1 Základní charakteristika

Kolorektální karcinom (KRK) je nádor vznikající v epiteliálních buňkách sliznice tlustého střeva a konečníku z patologických lézí. Nejrozšířenější proces vzniku kolorektálního karcinomu se označuje jako „adenom-to-karcinom“, tzn., že většina těchto karcinomů se vyvine z konvenčních adenomů v důsledku několika mutací (Thanki et al., 2017). Jak uvádí Šachlová (2013) mohou být tyto prekancerózní (přednádorové) léze stopkaté, přisedlé, plošné či vhloubené výrůstky střevní sliznice. Můžeme je rozdělit na tubulární (vytvářející trubičky), vilózní (vytvářející vlasovité výrůstky) a tubulovilózní (kombinace tubulárního a vilózního adenomu). Dále mezi adenomy řadíme pilovitý adenom, který má pilovitý vzhled a vykazuje cytologické abnormality (Zavoral, 2013). Za benigní (nezhoubné) léze se považují tubulární a tubulovilózní adenomy s mírnou dysplazií, naopak adenomy vilózní představují nádory s nejistým biologickým chováním (Šachlová, 2013).

Co se týče výskytu kolorektálních karcinomů přibližně 85 % spadá do kategorie sporadických. Zbýlých přibližně 25 % připadá na nádory familiární nebo hereditární (dědičné). Pojem familiární znamená opakovaný výskyt nádoru v rodině způsobený většinou environmentálními faktory nebo dosud neznámými genetickými faktory. V případě hereditárních nádorových onemocnění je genetická příčina známá (Šachlová, 2013). Zvláštní postavení mezi hereditárními a familiárními nádory zauímají onemocnění hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNP-CC), který tvoří asi 5 % všech karcinomů tlustého střeva a karcinom při familiární adenomatózní polypóze (FAPC). Ten tvoří asi 1 % všech kolorektálních karcinomů (Kolář a kol., 2003).

Na vzniku sporadického kolorektálního karcinomu může mít podíl několik faktorů, které mohou být i navzájem propojené (viz dále).

2.2 Patogeneze

Proces kancerogeneze probíhá na nitrobuněčné úrovni. Jeho principem je kumulace mutací a dysregulace v genech řídících buněčný cyklus. Tím dochází ke ztrátě kontroly nad proliferací, nekontrolovatelnému buněčnému dělení, invazivnímu růstu a metastazování (Seifert, 2012). K genetické nestabilitě vedou tři hlavní dráhy: chromozomální nestabilita (CIN), mikrosatelitová nestabilita (MSI) a fenotyp spojený s hypermetylací cytosin – guaninových úseků neboli CpG island methylator phenotype (CIMP) (Thanki et al., 2017).

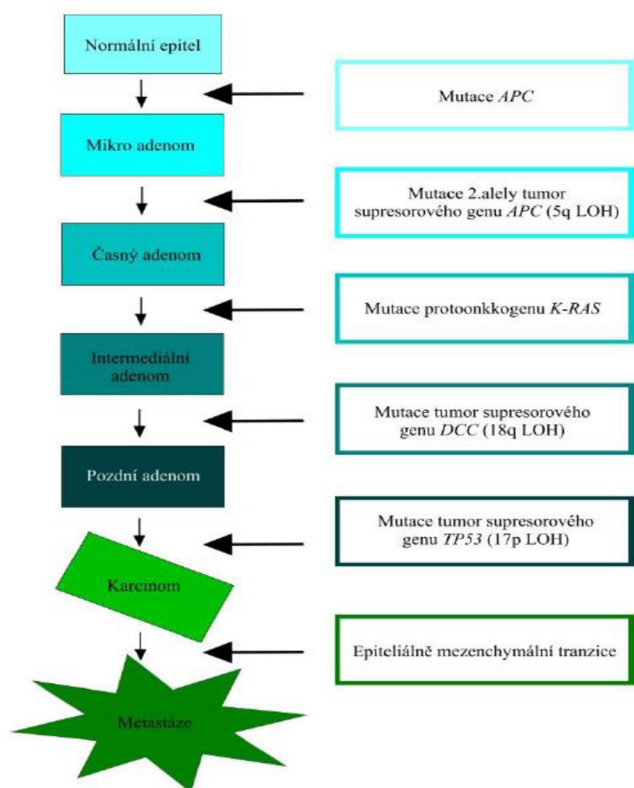
Oblast kolorekta mohou napadnout jiné formy rakovinného bujení jako např. lymfomy a karcinoidy. Tyto zhoubné nádory se oproti adenokarcinomům jinak lečí a také mají jiné příznaky (ČOS, 2023).

2.2.1 Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s chromosomální nestabilitou

Tento typ nádorů se vyvíjí na podkladě postupných genetických změn v buňkách kolorektální sliznice přes řadu mezistupňů. Na počátku 90. let 20. století navrhl Vogelstein model patogenetické dráhy vývoje karcinomu, kde přesně definuje mutace a delece jednotlivých onkogenů a nádorových supresorů viz obr. 2 (Kolář a kol., 2003).

Mnoho studií poukázalo na mutační inaktivaci tumor supresivních genů-antionkogenů (p53, p21waf1/cip1, p27kip1) (Elsaleh et al., 1999; Gunther et al., 2000; Zirbes et al., 2000) stejně jako aktivaci onkogenů (K-ras) (Servomaa et al., 2000) v patogenezi rektálního karcinomu.

Mezi karcinomy související s chromosomální nestabilitou patří většina sporadických karcinomů (85-90 %), karcinomy při FAPC a familiární karcinomy, které nesouvisí s FAPC či HNPCC.



obrázek 2 Vogelsteinův model kancerogeneze KKK

Zdroj: Morán et al.,2010

Jednotlivé genetické změny probíhající při přeměně normální sliznice střeva v karcinom. Změny v tumor supresorových genech jako je APC (*adenomatous polyposis coli*), TP53 a DCC (deleted in colorectal cancer) a onkogenech jako je KRAS (Morán et al., 2010).

2.2.2 Karcinomy jejichž vznik a vývoj souvisí s mikrosatelitní nestabilitou

Mikrosatelitní nestabilita (MSI) je způsobena selháním DNA opravných mechanismů (MMR), které za normálních podmínek opravují chyby vzniklé při replikaci DNA (Benedíková a kol., 2010). Výsledkem je zvýšená incidence bodových mutací a delecí/inzercí v krátkých opakujících sekvencích DNA - tzv. mikrosatelitech. Doprovodným jevem je zvýšená frekvence mutace onkogenů a nádorových supresorů. Někdy se označuje jako RER (replication error) pozitivita (Kolář a kol., 2003).

Mikrosatelitovou nestabilitu můžeme prokázat u pacientů s Lynchovým syndromem neboli s dědičným nepolypózním kolorektálním karcinomem (HNPCC) (Peltomäki et al., 1993). U této diagnózy se uvádí až 75% výskyt mikrosatelitové nestability (Peltomäki and de la Chapelle, 1997; Gonzalez-Garcia et al., 2000). Naopak u sporadických karcinomů konečníku se uvádí četnost MSI v rozmezí od 10 do 20 % (Calistri et al., 2000; Kuismanen et al., 2000; Grady et al, 2000). Sporadické nádory s touto charakteristikou mají řadu vlastností společných s HNPCC například to, že se vyskytují v pravé části tračnicku, mají lepší prognózu a rozvíjí se v průměru o dvě dekády dříve než většina sporadických karcinomů (Kolář a kol., 2003).

MSI je považován za častý molekulární znak především u familiární kolorektální rakoviny (Calistri et al., 2000; Peltomäki and de la Chapelle, 1997; Watson et al., 1998) a slouží jako silný molekulární prognostický marker rakoviny konečníku nezávislý na použité léčbě (radioterapie, chemoterapie nebo obojí) (Colombino et al., 2002).

Maligní přeměna polypu na adenokarcinom trvá obvykle 8 – 10 let, což poskytuje značný prostor pro včasnou detekci (Seifert, 2012). Z tohoto důvodu je vhodné podstupovat pravidelná preventivní vyšetření, která mohou odhalit případný adenomový polyp, popřípadě dojde k jeho odstranění a zabránění vzniku nádorového onemocnění.

2.2.3 Karcinomy jejíž vznik souvisí s CIMP

CIMP – CpG Island Methylator Phenotyp je další dráha tumorogeneze, fenotyp CpG ostrovního metylátoru je podskupina kolorektálních karcinomů, které jsou charakterizovány rozsáhlou hypermethylací promotorových míst CpG ostrůvků, což vede k inaktivaci několika tumor supresorových genů nebo jiných genů souvisejících s tumorem. (Toyota et al., 1999).

2.3 Stadia kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom se obvykle vyvíjí pomalu, většinou po dobu mnoha let. Staging (stanovení klinického stadia onemocnění) je většinou založen na TNM klasifikaci (ČOS, 2023), při které se hodnotí rozsah kolorektálního karcinomu a případné metastázy. Vysvětlení označení TMN uvádí tabulka 2.

TNM klasifikace rozděluje karcinomy dle závažnosti na stádium 1 (nejméně závažné) až 4 (nejpokročilejší). Na základě této klasifikace lze optimálně nastavit léčbu a následně sledovat další vývoj nádorového onemocnění.

V pokročilých stádiích onemocnění se snižuje pravděpodobnost vyléčení a pětiletého relativního přežití. Bohužel téměř polovina nádoru tlustého střeva a konečníku je diagnostikována v pokročilém stádiu 3 a 4 (Lipská a kol., 2009; Grega a kol., 2016).

Tabulka 2 Přehled TNM klasifikace

Označení	Význam
T	velikost a rozsah primárního nádoru: T1–T4 (čím vyšší je hodnota, tím větší je nádor)
N	N0: nejsou postiženy lymfatické uzliny N1: jsou postiženy lymfatické uzliny
M	M0: nejsou přítomny metastázy M1: jsou přítomny metastázy

Zdroj: <https://www.nzip.cz/clanek/1165-zhoubne-nadory-diagnoza-a-prognoza>

Na základě TNM klasifikace onkologové rozlišují následující klinická stadia (ASCO, 2005-2023):

- Stadium 0** – toto stadium bývá označováno jako karcinom in situ. Nádorové buňky se nacházejí pouze ve sliznici tlustého střeva nebo konečníku (Tis, N0, M0).
- Stadium I** – nádor prorostl sliznicí až do svalové vrstvy tlustého střeva nebo konečníku. Nerozšířil se do okolních tkání ani do lymfatických uzlin (T1 nebo T2, N0, M0).
- Stadium IIA** – nádor prorostl stěnou tlustého střeva nebo konečníku, ale nerozšířil se do okolních tkání ani do blízkých lymfatických uzlin (T3, N0, M0).
- Stadium IIB** – nádor prorostl vrstvami svaloviny až k útrobní pobřišnici (viscerálnímu peritoneu). Nerozšířil se do okolních lymfatických uzlin ani jinam (T4a, N0, M0).
- Stadium IIC** – nádor se rozšířil přes stěnu tlustého střeva nebo konečníku a prorostl do okolních struktur. Nerozšířil se do okolních lymfatických uzlin ani jinam (T4b, N0, M0).

•**Stadium IIIA** – nádor prorostl vnitřní výstelkou nebo do svalových vrstev střeva. Rozšířil se do jedné až tří lymfatických uzlin nebo vytvořil shluk nádorových buněk ve tkáních v okolí tlustého střeva nebo konečníku, které nejsou součástí lymfatických uzlin. Nádor se však nerozšířil do jiných částí těla (T1 nebo T2, N1 nebo N1c, M0; nebo T1, N2a, M0).

•**Stadium IIIB** – nádor prorostl stěnou střeva nebo do okolních orgánů a do jedné až tří lymfatických uzlin nebo vytvořil shluk nádorových buněk ve tkáních v okolí tlustého střeva nebo konečníku, které nejsou součástí lymfatických uzlin. Nádor se však nerozšířil do jiných částí těla (T3 nebo T4a, N1 nebo N1c, M0; T2 nebo T3, N2a, M0; nebo T1 nebo T2, N2b, M0).

•**Stadium IIIC** – nádor se bez ohledu na to, jak hluboko prorostl, rozšířil do čtyř nebo více lymfatických uzlin, ne však do jiných vzdálených částí těla (T4a, N2a, M0; T3 nebo T4a, N2b, M0; nebo T4b, N1 nebo N2, M0).

•**Stadium IVA** – nádor se rozšířil do jedné vzdálené části těla, například do jater nebo do plic (jakékoli T, jakékoli N, M1a).

•**Stadium IVB** – nádor se rozšířil do více než jedné části těla (jakékoli T, jakékoli N, M1b).

•**Stadium IVC** – nádor se rozšířil do pobřišnice (peritonea). Mohl se rozšířit i do jiných míst nebo orgánů (jakékoli T, jakékoli N, M1c).

Pro určité kombinace TNM je pak zhoubnému nádoru přiřazeno konkrétní klinické stadium, které se označuje římskými číslicemi I až IV. Pro stadia kolorektálního karcinomu se využívá tzv. Dukesova klasifikace.

2.4 Dukesova klasifikace (ČOS, 2023)

Dukesova klasifikace se používá vedle TNM klasifikace k popisu rozsahu karcinomů tlustého střeva:

- Dukes A: nádor nedosahuje ke svalové vrstvě střeva
- Dukes B1: nádor proniká do svalové vrstvy, neprorůstá mimo střevo,
- Dukes B2: nádor prorůstá celou stěnou střeva mimo střevo, nejsou postiženy uzliny,
- Dukes C: nádorem jsou postiženy regionální uzliny,
- Dukes D: jsou přítomny metastázy

Nedávno byla navržena podrobnější klasifikace primárního kolorektálního karcinomu založená na vlastních profilech genové exprese, která vyústila ve čtyři biologicky odlišné konsenzuální molekulární podtypy (CMS) CRC: CMS1 (imunitní), CMS2 (kanonický), CMS3 (metabolický) a CMS4 (mezenchymální) (Sveen, 2018).

3 Etiologie-vnitřní a vnější rizikové faktory

Rektální karcinom tvoří cca 10 % nových případů rakoviny ročně. Postihuje muže i ženy při přibližně stejné frekvenci, obecně ve věku mezi 50 a 80 lety, přičemž se zvyšujícím se věkem se zvyšuje incidence (Midgley and Kerr, 1999). Navzdory jednoduchému screeningu se rakovina konečníku často zjistí až v pokročilém stadiu.

Podobně jako většina nádorových onemocnění má i kolorektální karcinom mnoho příčin, z nichž mnohé zůstávají neznámé. Některé případy lze do jisté míry připisovat dědičnosti, zatímco jiné se zřejmě vyskytují náhodně nebo mají jiné než genetické příčiny.

3.1 Vnitřní příčiny

Vnitřními rizikovými faktory kolorektálního karcinomu jsou dědičné predispozice, zánětlivá onemocnění střev, věk a pohlaví. „Bednařík (2008)“ ve své studii uvádí tato onemocnění s genetickou podstatou.

a) *Syndrom familiární polypózy tlustého střeva (FAP)*“

Nádor vychází z buněk střevní sliznice. Za normálních okolností je intenzivní proliferace buněk v rovnováze s jejich apoptózou. Proces apoptózy významně ovlivňuje protein APC, který je produktem stejnojmenného genu. U FAP jde o hereditární mutaci genu APC (jedné alely) a kombinaci získaného defektu druhé alely. Riziko vzniku karcinomu je u takto postižených jedinců téměř 100 %.

Dalšími syndromy s mnohočetnou polypózou jsou Gardnerův syndrom, Turcottův syndrom, Peutzův-Jeghersův syndrom a familiární juvenilní polypóza.

b) *Hereditární nepolypózní karcinom (Lynchův syndrom)*

Toto onemocnění je sdruženo hlavně s defekty genů, které reparují DNA. Lynchův syndrom I je charakterizován familiárním výskytem karcinomu tlustého střeva a konečníku bez přítomnosti polypů. Lynchův syndrom II je charakterizován navíc výskytem maligních nádorů v jiných lokalizacích.

c) *Familiární výskyt karcinomů tlustého střeva*

Z výsledků epidemiologických studií vyplývá, že příímí příbuzní nemocných v první a druhé linii mají 3x až 4x vyšší riziko onemocnění kolorektálním karcinodem ve srovnání s ostatní populací. Patří mezi osoby s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění, a proto by na tuto část populace měly být zaměřeny preventivní a screeningové programy.

Věk

Obecně se kolorektální karcinom vyskytuje ve vyšším věku: převážná většina případů je diagnostikována u lidí ve věku 50 let a starších. Tento zhoubný nádor se však někdy vyskytuje i u osob mladších 50 let. Přesné důvody zvyšující se incidence kolorektálního karcinomu u osob mladších 50 let nejsou známy. Dříve býval výskyt kolorektálního karcinomu u mladších osob spojován s rodinou anamnézou rakoviny nebo například s Lynchovým syndromem (Hagggar a Boushey, 2009). Možné důvody zvyšující se incidence tohoto nádorového onemocnění mohou souviset i s rostoucím výskytem obezity, nedostatkem pohybu a dietními faktory, jako je například alkohol a zpracované maso (Vuik et al., 2019)

Pohlaví

Mužské pohlaví by v širším měřítku mohlo být bráno jako rizikový faktor pro vznik tohoto typu nádoru. Jak uvádí přehledová studie z Velké Británie jejímž autorem je White et al. (2018) incidence kolorektálního karcinomu tvoří kolem 42 případů na 100 000 obyvatel dle Cancer Research UK (Londýn, VB) a jedná se o třetí nejčastější malignitu po karcinomu prostaty u mužů, karcinomu prsu u žen a karcinomu plic u obou pohlaví. Častější výskyt kolorektálního karcinomu u mužů spojený s vyšší mortalitou je zde však dán do souvislosti s biologickými i behaviorálními rozdíly mezi pohlavími. Muži konzumují více červeného masa, uzenin či jinak zpracovaného masa (Bates et al., 2016), pijí více alkoholu (Schütze et al., 2011) a více kouří (Chang et al., 2014). Mužská populace vykazuje vyšší procento viscerálního tuku, který představuje významný rizikový faktor spojený s vyšším výskytem kolorektálního karcinomu (Bassett et al., 2010).

U žen se častěji nachází karcinom na pravé polovině tračnicku, která je spojena s horší prognózou (Hansen and Jess, 2012). Na rozdíl od levé poloviny tračnicku, kde se nachází spíše polypoidní léze, se v pravé polovině tračnicku vyskytují karcinomy spíše plochého charakteru. Ty mohou být snáze přehlédnuté při preventivní kolonoskopii (Lorentzen et al.2016; Peake 2014).

Navíc ženské pohlaví vykazuje rozdíly v hypermetylací, v mikrosatelitní nestabilitě, vyskytuje se u nich mutace BRAF V600E a určitý fenotyp metylace CpG ostrůvků (CIMP) (viz výše). Lze u nich předpokládat také vyšší frekvence mutací genu KRAS v kodonu 12, které jsou spojeny s vyšším výskytem adenomů a agresivnější formou rakoviny (Sojka, 2022).

3.1.1 Chronická onemocnění střev

Zvýšené riziko vzniku kolorektálního karcinomu představují i chronická zánětlivá onemocnění střev, jako je zejména Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida, ale také přítomnost velkého počtu nenádorových polypů na vnitřním povrchu tlustého střeva nebo konečníku (ÚZIS ČR, 2023).

3.2 Vnější faktory

Nejvýznamnější faktor vzniku kolorektálního karcinomu představuje nevhodná strava. Předpokládá se, že dietní faktory se na vzniku rakoviny podílejí až z 30 % (Koo, 2010). Velkým problémem je zejména nedostatek vlákniny, která napomáhá zrychlení peristaltiky střeva a tím snižuje dobu pobytu škodlivých látek ve střevě a také zabraňuje vstřebávání nežádoucích látek do těla. Také nadměrná konzumace tuků spojená s celkově vyšším energetickým příjmem a obezitou může stimulovat nepředvídatelnou replikaci buněk za vzniku rakoviny, a to vlivem nadbytku energie v buňkách. Při tepelné úpravě masa a masných výrobků je vhodnější volit vaření nebo dušení, jelikož při vystavení živočišných bílkovin vysokým teplotám např. při grilování, smažení, mohou vznikat mutagenní sloučeniny přispívající ke vzniku rakoviny (Rybová, 2017; Svačina, 2010).

Konzumace alkoholu a kouření se řadí mezi další, známé rizikové faktory. I malé množství alkoholu zvyšuje riziko vzniku nádorového onemocnění. Tabákový kouř je prokázaným karcinogenem, přičemž vliv může mít také typ tabáku, doba kouření nebo způsob inhalace (Svačina, 2010; ČOS, 2023; Komárek, 2008).

Existuje také přímá vazba mezi vzestupem tělesné váhy, nedostatkem pohybu a vznikem nádorů tlustého střeva (Bednařík, 2008).

Do skupiny vnějších rizikových faktorů patří také nedostatek spánku, příliš mnoho stresu, nekvalitní životní prostředí. Prevencí bychom se měli snažit těmto faktorům zamezit (Diviš a kol., 2016; Dušek a kol., 2020; ČOS, 2023).

3.2.1 Další faktory

Kromě výše uvedeného bylo zjištěno, že na vzniku kolorektálního karcinomu se mohou podílet některé střevní bakterie (ÚZIS ČR, 2023). Mezi škodlivé vlivy střevních bakterií patří produkce toxinů, aktivace prokarcinogenů, syntéza karcinogenních a genotoxických látek. S tímto nádorem jsou spojovány především druhy *Bacteroides* (Moore and Moore, 1995), v poslední době pak zvláště *Bacteroides fragilis* (Sears et al., 2008), rod *Prevotella* (Sobhani et al., 2011), *Clostridium* (především lecitinasa negativní druhy), některé rody *Lactobacillus* a *Streptococcus bovis* (Zoetendal et al., 2004). Dále byly v tumorózní

tkáni detekovány ve větším množství Coriobacteridae, naopak podstatně méně Enterobacteriaceae a některé druhy rodu *Firmicutes* a *Fusobacterium* (Marchesi et al., 2011; ÚZIS ČR, 2023).

3.2.2 Klinické projevy

Nádor na počátku svého vzniku může růst skrytě, bez zevních projevů. Později se mohou objevit místní (lokální) nebo celkové příznaky. Nejčastějšími lokálními příznaky jsou změny v četosti vyprazdňování a charakteru stolice. Může se objevit zácpa, průjem nebo jejich střídání, časté nucení na stolicí s pocitem nedostatečného vyprázdnění. Ve stolici může být přítomna krev nebo hleny. Někdy se mohou objevit bolesti břicha nebo v oblasti konečníku, trvalé nebo přechodné, příp. související s odchodem stolice. Vzácně si pacient sám nahmatá nově vzniklý útvar v břiše nebo podbřišku. K celkovým příznakům patří nechutenství, nevolnost, slabost, únava, hubnutí, bledost nebo žloutenka, narůstající objem břicha a teploty. Tyto příznaky se však objevují v pozdějších stádiích onemocnění (Vorlíček a kol., 2012).

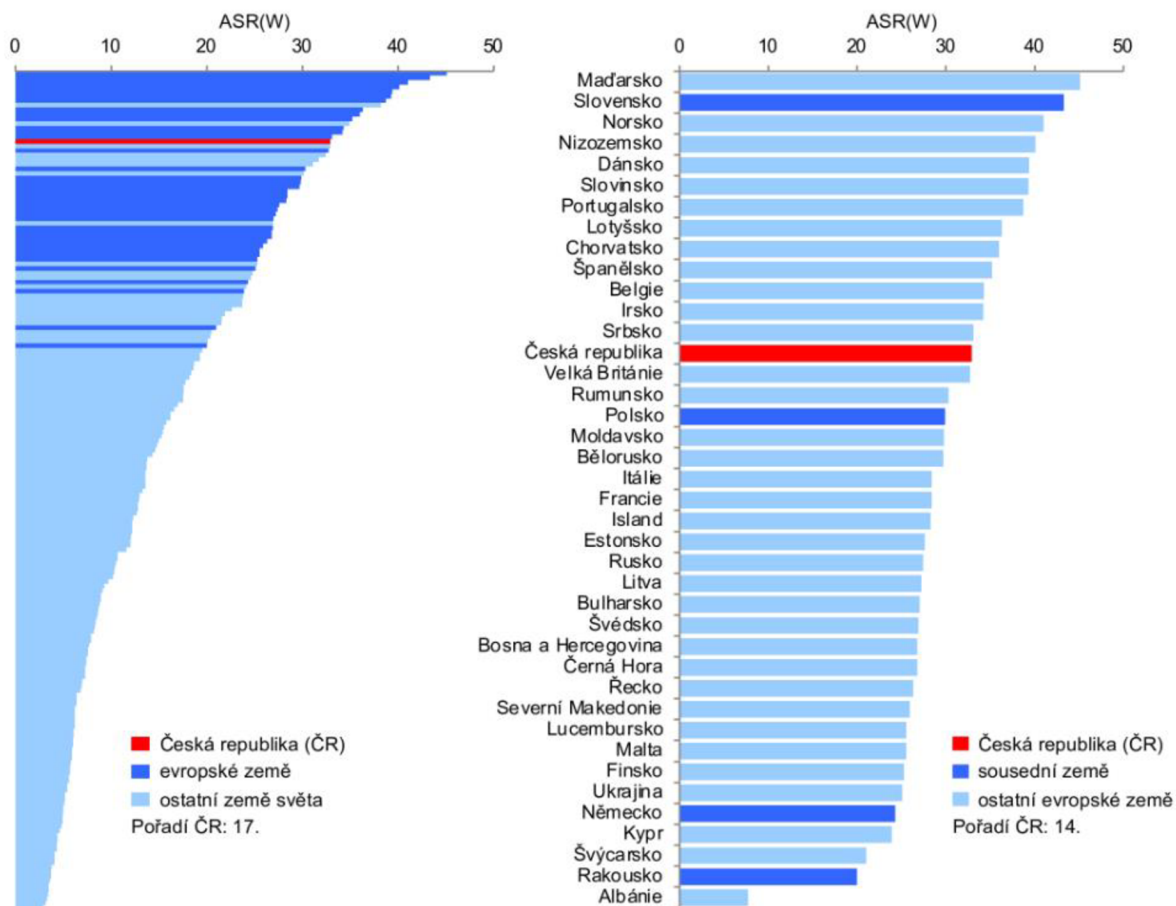
4 Incidence a mortalita kolorektálního karcinomu v mezinárodním měřítku

Kolorektální karcinom (KRK) je jednou z nejčastěji diagnostikovaných onkologických onemocnění ve všech vyspělých státech a jeho incidence setrvale narůstá. V roce 2020 byla světová incidence odhadnuta na celkem 1 931 590 nově diagnostikovaných nádorů kolorekta, což představuje třetí nejčastější zhoubný nádor a 10,7 % zhoubných nádorů kromě kožních. V Evropě bylo diagnostikováno 519 820 nádorů kolorekta, což představuje 2. nejčastější novotvar a tvoří 12,9 % zhoubných nádorů kromě kožních. Odhadovaný počet úmrtí na toto onemocnění byl v roce 2020 ve světě 935 173 (9,5 % všech úmrtí na zhoubný nádor a 2. místo mezi zhoubnými nádory jako příčinou úmrtí) a 244 824 úmrtí v Evropě (12,6 % úmrtí na zhoubný nádor a 2. místo mezi zhoubnými nádory jako příčinou úmrtí). Odhadovaná prevalence tj. pacienti žijící s nádorem do 5 let od diagnózy nádoru kolorekta byla pro rok 2020 celosvětově 5 253 335 (67,4 na 100 000 osob) a 1 536 168 v Evropě (205,1 na 100 000 osob). Co se týče kumulativního rizika vzniku karcinomu kolorekta do 75 let věku, platí celosvětově 2,25 % (2,71 % u mužů, 1,83 % u žen) a pro Evropu 3,60 % (4,50 % u mužů, 2,85 % u žen) (Ferlay et al., 2018).

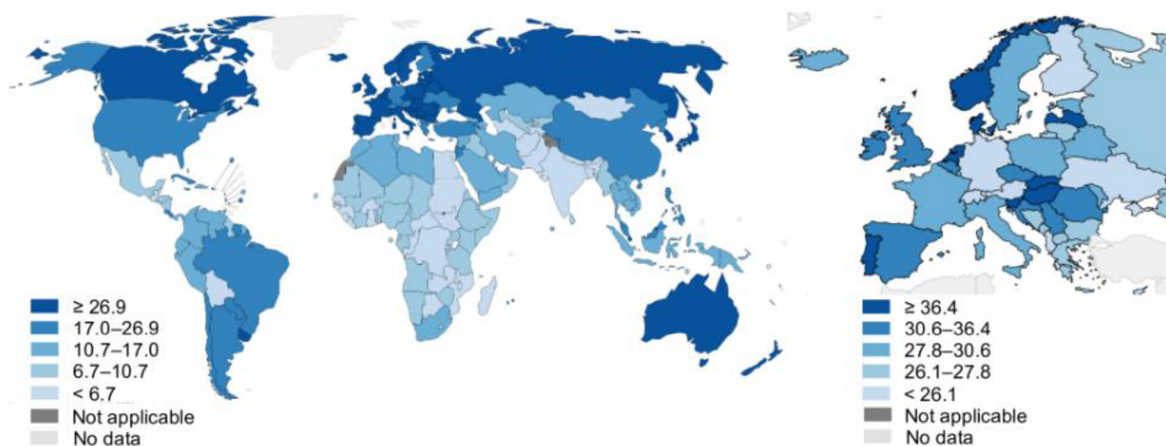
Jak je patrné z grafického přehledu na obrázku 3 jsou pro evropské regiony typické vysoké hodnoty incidence i mortality u kolonorektálního karcinomu.

Podle současných statistických dat se česká populace řadí v mezinárodním měřítku mezi nadprůměrně zatížené tímto onemocněním, a to především u mužů. V incidenci zhoubných nádorů kolorekta stojí česká populace mužů ve světě na 13. místě a v Evropě na 12. místě, u žen obsazujeme světové 21–23. místo a v Evropě 14–16. pozici. Obecně státy střední a západní Evropy vykazují dlouhodobě celosvětově nejvyšší hodnoty incidence i mortality tohoto onemocnění. Česká republika aktuálně vykazuje 14. nejvyšší hodnotu incidence, přičemž nejvíce zatížené jsou populace Maďarska, Slovenska a Norska (Májek et al., 2022).

Incidence zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku (C18–C21) u obou pohlaví v mezinárodním srovnání.
 ASR(W) – počet nově diagnostikovaných nádorů na 100 000 osob věkově standardizovaný na světový věkový standard.



Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 23 February 2021.



obrázek 3 Incidence nádorů tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání obě pohlaví

Zdroj GLOBCAN 2020

4.1 Prevalence a poměr mortalita/incidence

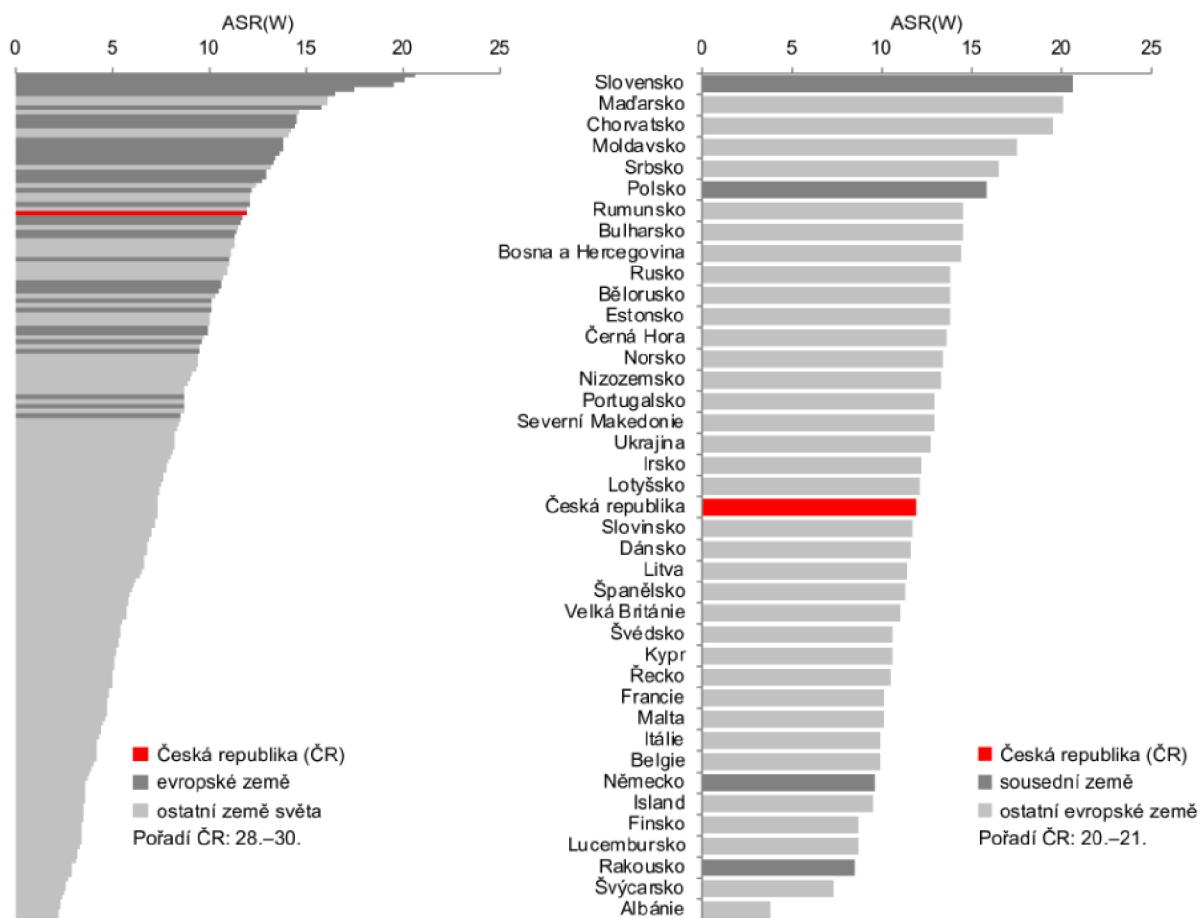
Poměr mortalita: incidence (M/I) lze považovat za ukazatel dosahovaného přežití pacientů s chorobou. Na obr. 4 a 5 je uveden odhad poměrů M/I v daných státech dle mezinárodních epidemiologických statistik

Nejnovější statistiky udávají pro Českou republiku hodnotou poměru $M/I = 0,37$, čímž se ČR pomalu blíží vyspělým státům západní Evropy, které vykazují hodnotu v rozsahu 0,27–0,39. Poměr M/I blízký hodnotě 0,4 odpovídá recentním datům z Národního onkologického registru ČR (Dušek a kol., 2005), kdy při incidenci 31,63 a mortalitě 13,13 (údaje z roku 2018 přepočtené na ASR-W) vychází poměr 0,42. Obrázek č. 6 dokládá mezinárodně hodnocenou prevalenci pacientů s kolorektálním karcinomem žijících 5 let od diagnózy a tím doplňuje index M/I. Zákonitě nejvyšší hodnotu prevalence dosahují státy s nejnižším indexem M/I, přičemž Česká republika obsazuje v prevalenci kolorektálního karcinomu lepší průměr Evropy (Májek a kol., 2022).

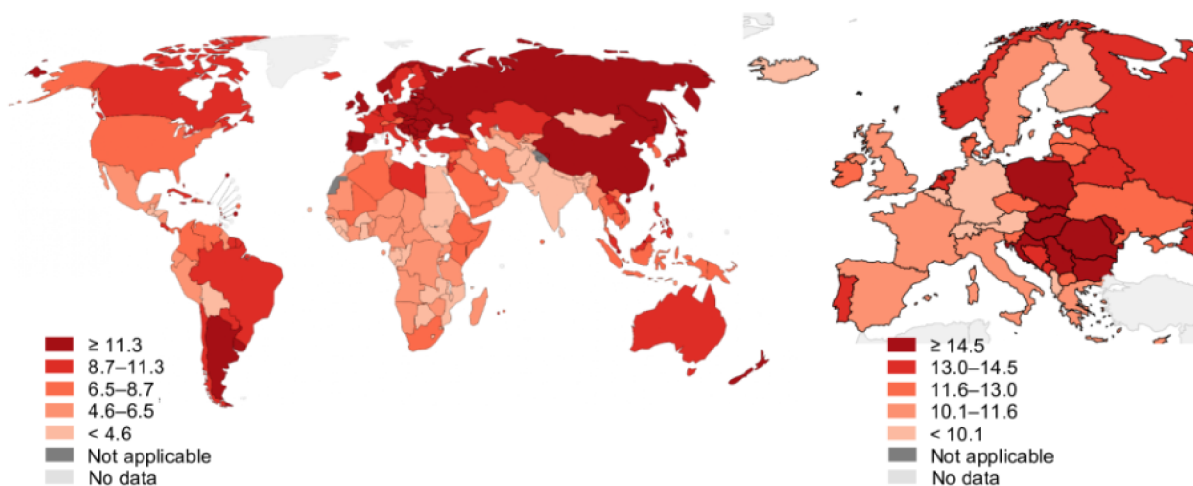
4.2 Prevalence a poměr muži vs. ženy

Mezinárodní statistiky rovněž potvrzují převažující incidenci kolorektálního karcinomu u mužů ve srovnání s ženami. V České republice činí incidenční poměr muži : ženy v populaci 1,76, což je 13. nejvyšší hodnota v Evropě. Vysoké hodnoty tohoto indexu se rovněž vyskytují u středoevropské populace, naopak ve státech severní Evropy se incidenční zátěž žen více přibližuje mužům (incidenční poměr muži : ženy nižší než 1,40) (Májek a kol., 2022).

Mortalita zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku (C18–C21) u obou pohlaví v mezinárodním srovnání.
 ASR(W) – počet úmrtí na 100 000 osob věkově standardizovaný na světový věkový standard.



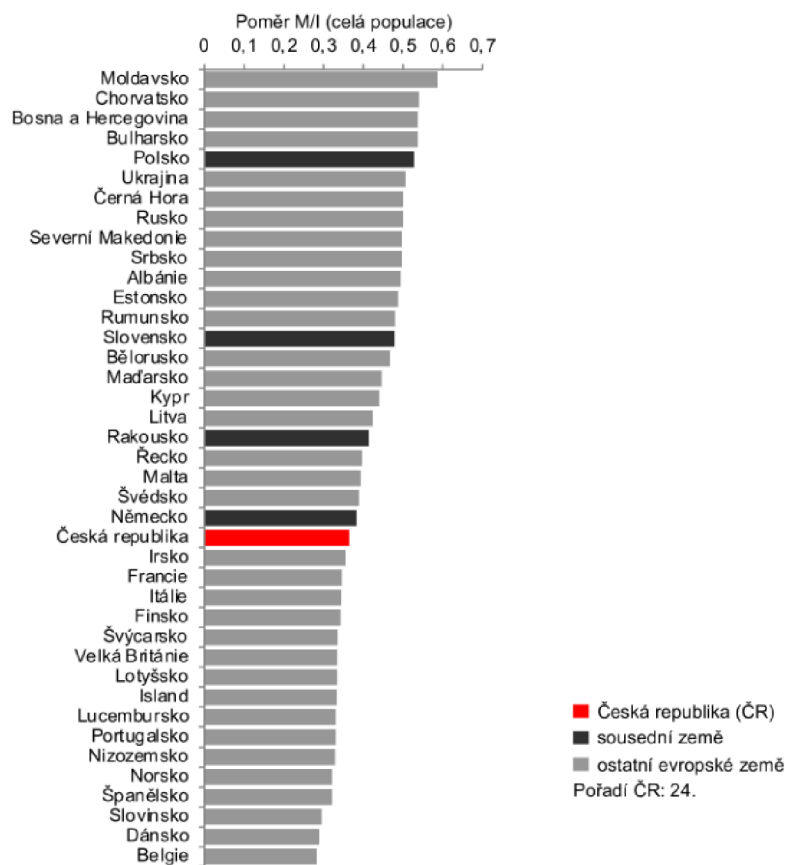
Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 23 February 2021.



obrázek 4 Mortalita nádorů tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání

Zdroj: GLOBOCAN 2020

Poměr mortalita/incidence zhoubných nádorů tlustého střeva a konečniku (C18–C21) v mezinárodním srovnání.
 Hodnoceno podle ASR(W) – počet případů na 100 000 osob věkově standardizovaný na světový věkový standard.

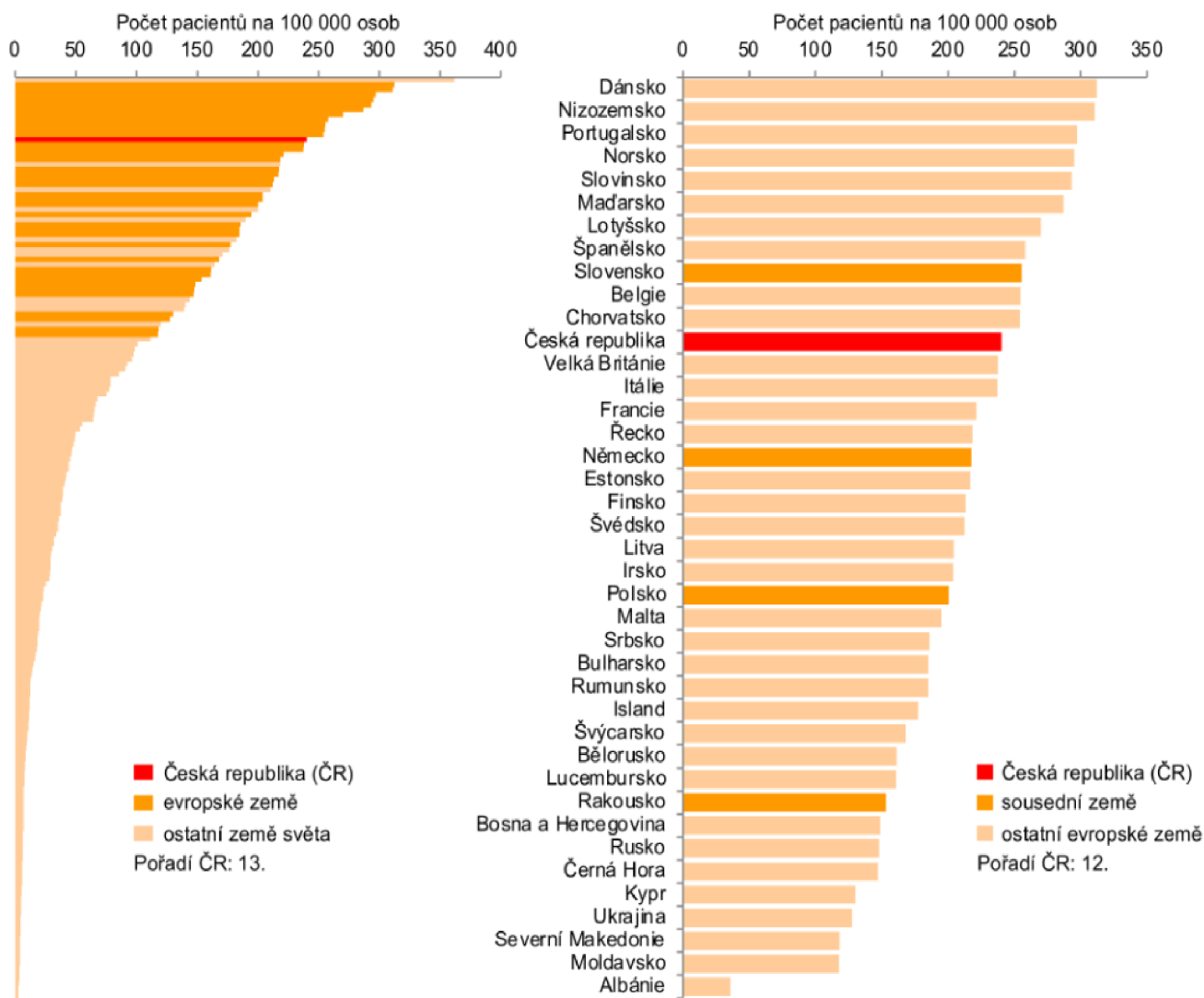


Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 23 February 2021.

obrázek 5 Poměr mortalita incidence u nádorů tlustého střeva a konečniku-celá populace

Zdroj: GLOBOCAN 2020

Prevalence (žijící pacienti do 5 let od diagnózy) zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku (C18–C21) v mezinárodním srovnání, obě pohlaví.



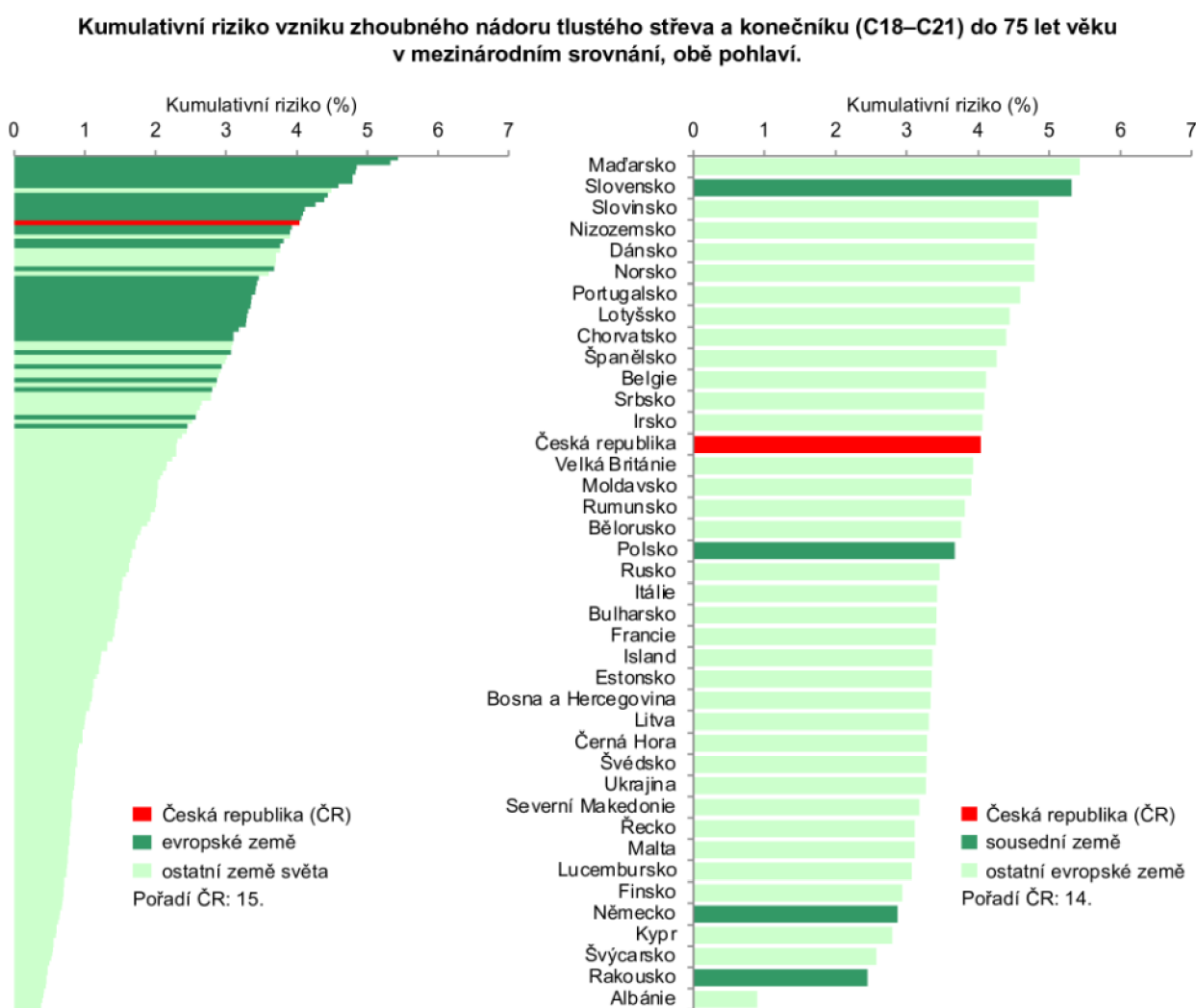
Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 23 February 2021.

obrázek 6 Prevalence (žijící pacienti do 5 let od diagnózy) nádoru tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání-obě pohlaví

Zdroj: GLOBOCAN 2020

4.3 Kumulativní riziko

Kumulativní riziko je pravděpodobnost, že osoba daného věku do určité doby onemocní, zemře nebo se u ní objeví jiný sledovaný zdravotní jev za předpokladu, že nezemře z jiné příčiny (Zvářová a kol., 2003). Vysoké hodnoty rizika kopírují vysokou populační zátěž tímto onemocněním, zejména v evropských zemích. Česká republika s hodnotou 4,04 obsazuje 15. místo v celosvětovém přehledu a 14. místo mezi evropskými zeměmi. Přehled mezinárodních statistik kumulativního rizika vzniku zhoubného nádoru kolorekta od doby narození do 75 let věku jsou uvedeny na obrázku č.7.



Zdroj: Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed on 23 February 2021.

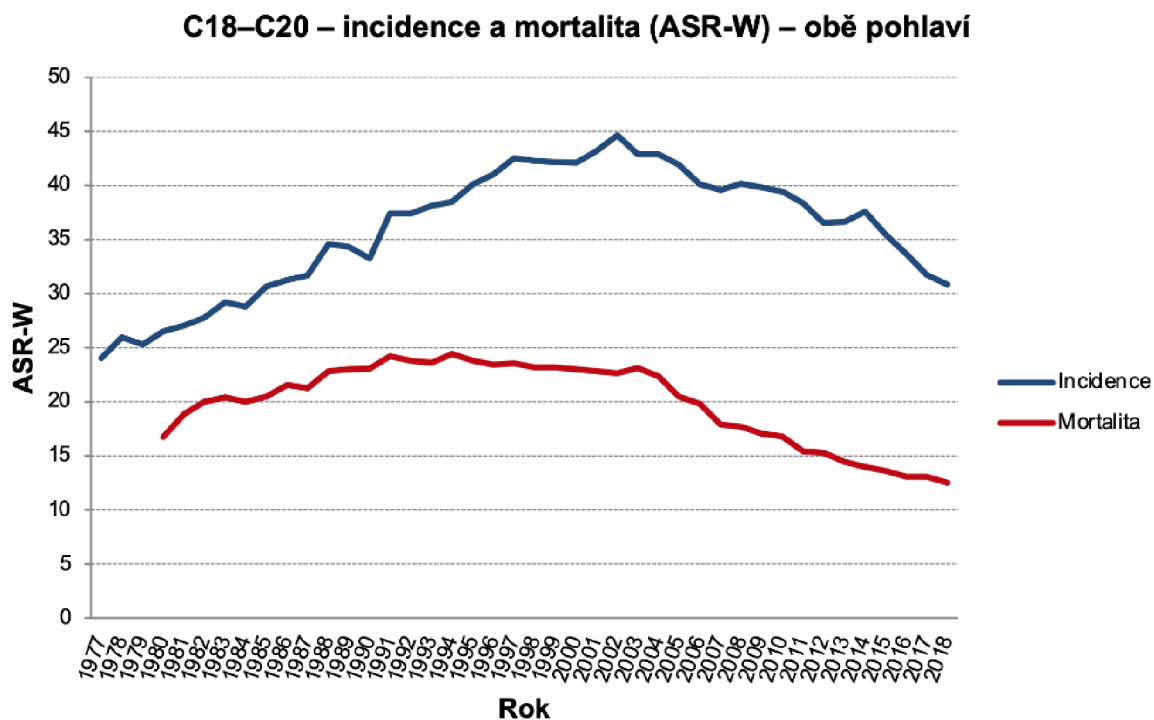
obrázek 7 Kumulativní riziko vzniku nádoru tlustého střeva a konečníku do 75 let věku v mezinárodním srovnání-obě pohlaví

Zdroj: GLOBOCAN 20

5 Incidence a mortalita v České republice

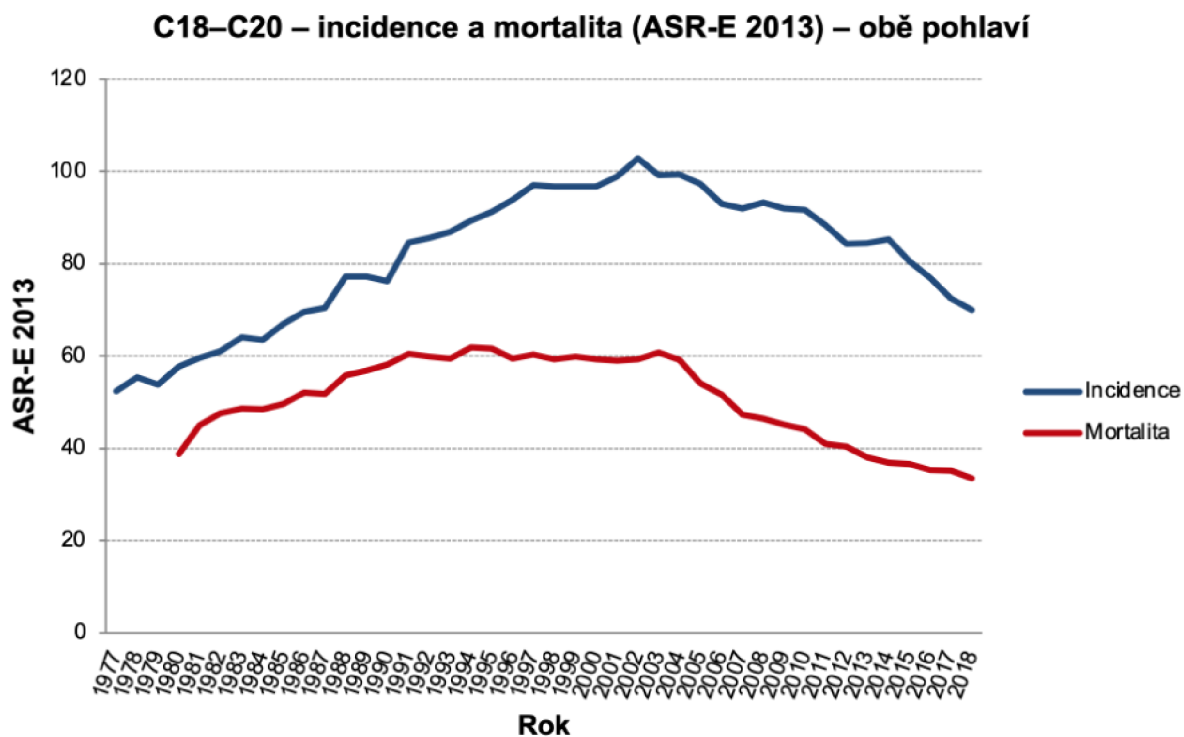
Veškeré informace o epidemiologii zhoubných nádorů v rámci České republiky poskytuje Národní onkologický registr ČR (NOR). V současnosti je nedílnou součástí komplexní onkologické péče a při 100% pokrytí české populace obsahuje za období 1977–2018 více než 2,6 milionu záznamů. Registrace novotvarů je v České republice legislativně zakotvena a je povinná (ÚZIS ČR, 2020). Široké veřejnosti jsou tato data přístupná na webovém portálu www.svod.cz (Dušek a kol., 2005). V mezinárodním srovnání Česká republika obsazuje místa porovnatelná s evropským průměrem. Jak uvádí Ferlay et al. (2018) podle dat GLOBOCAN z roku 2018 je česká populace mužů v evropském přehledu na 14. místě a ženy jsou na 19. nejvyšší pozici v Evropě. Populační zátěž je skutečně vysoká, ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 7 700 pacientů s tímto karcinomem a přibližně 3 400 pacientů na něj zemře. U mužů je incidence i mortalita kolorektálního karcinomu vyšší než u žen

Mimo to však lze incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu vyjádřit formou přepočtu na 100 000 osob (resp. mužů, žen) v populaci či standardizovat na určitý věkový standard, kdy se nejčastěji používá světový věkový standard ASR-W (obr.č.8) a nový evropský věkový standard ASR-E 2013 (obr.č.9). Tyto přepočty umožňují srovnávat incidenci i mortalitu kolorektálního karcinomu v České republice s ostatními zeměmi (Májek a kol., 2022).



obrázek 8 Incidence a mortalita C18-C20 (ASR-W) obě pohlaví

Zdroj: NOR

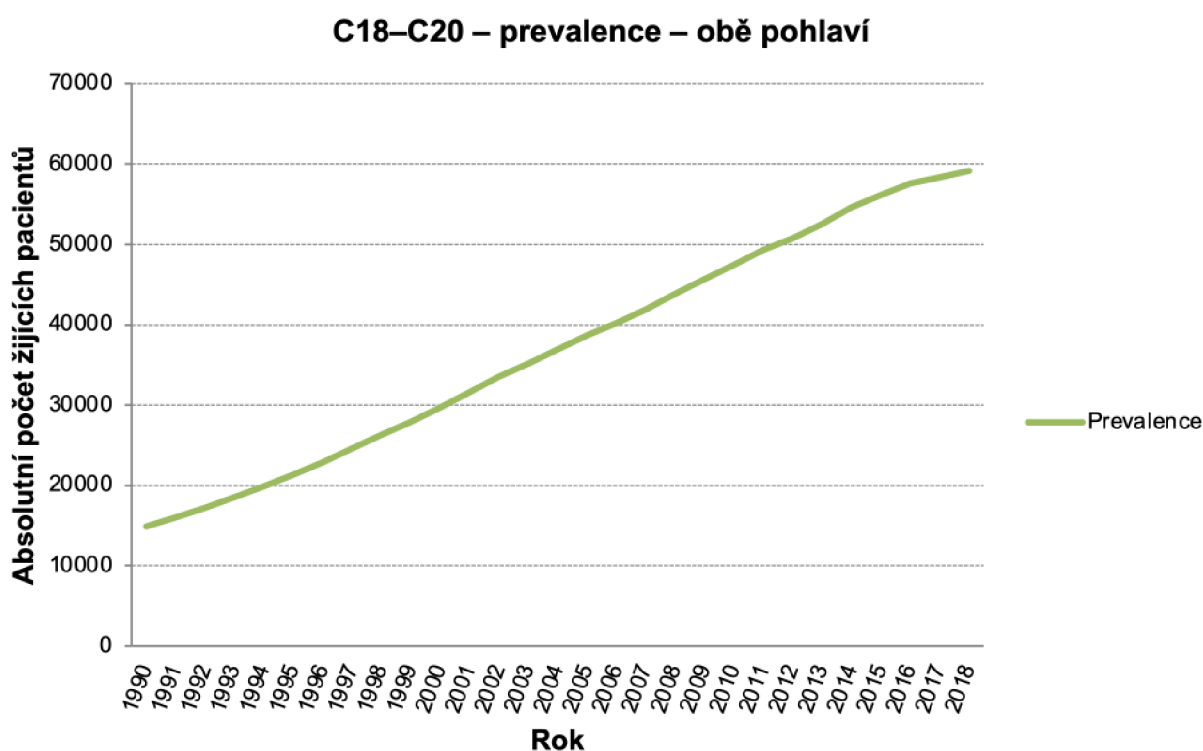


obrázek 9 Incidence a mortalita obě pohlaví (C18-C20 (ASR-E 2013) obě pohlaví

Zdroj: NOR

5.1 Prevalence kolorektálního karcinomu

V posledních letech lze pozorovat náznaky zlepšení epidemiologické situace. Týká se to především stabilizace, a dokonce poklesu mortality (viz výše). Při stále rostoucí incidenci se následně nevyhnutelně zvyšuje prevalence, tedy počet žijících osob, u kterých byl v minulosti diagnostikován a léčen kolorektální karcinom. V roce 2018 dosáhla prevalence hodnoty 59 166 osob a ve srovnání s rokem 2008 (43 860 osob) tak vzrostla téměř o 35 % (obr. 10) u mužů to bylo o více než 36 %, u žen o 33 % (Májek a kol., 2022).

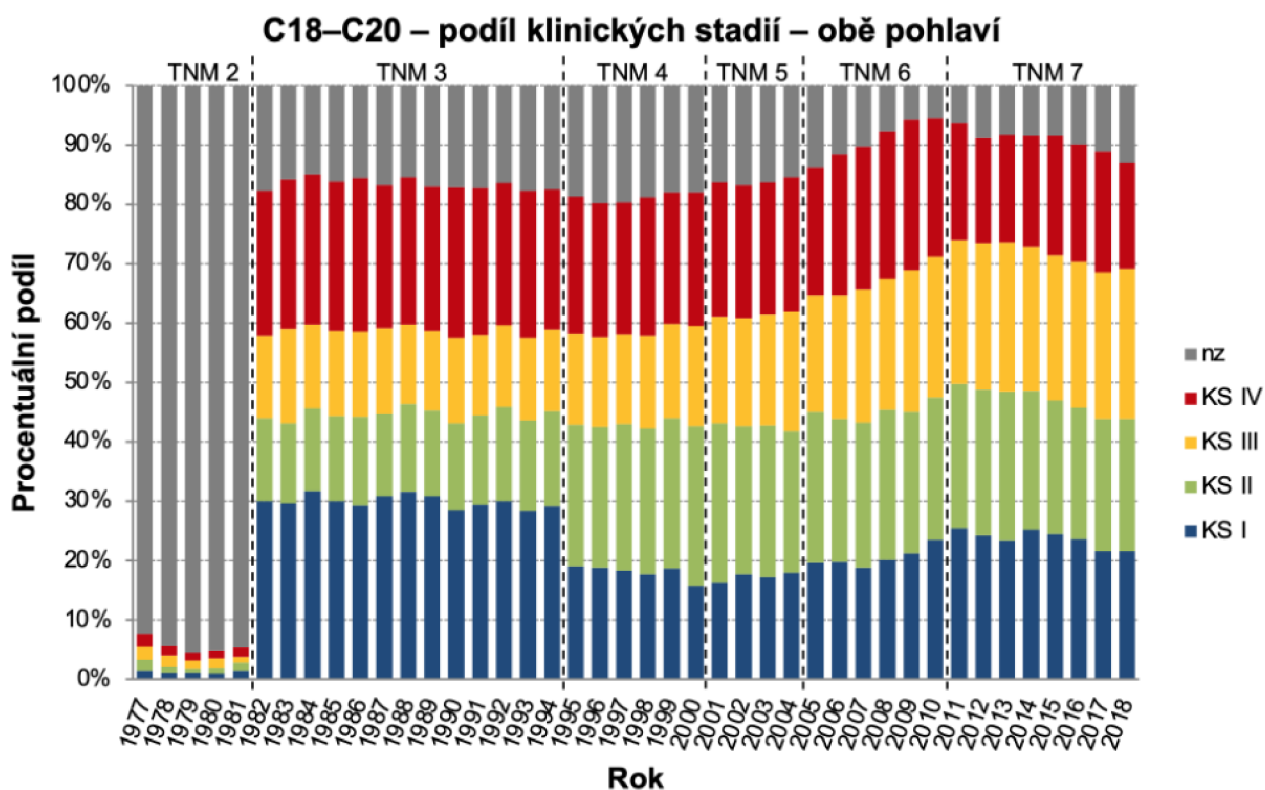


obrázek 10 Prevalence C18 C20 obě pohlaví

Zdroj: NOR

5.2 Klinická stadia

Je všeobecně známo, že záchyt onkologického onemocnění v méně pokročilém klinickém stadiu (anebo nejlépe ve fázi prekancerózy) výrazně zvyšuje naději na dobrý výsledek léčby a na dlouhodobé přežití pacienta. Bohužel pro Českou republiku dostupná populační data o kolorektálním karcinomu ukazují, že velmi vysoký podíl nových pacientů s tímto onemocněním je diagnostikován v klinickém stadiu III nebo vyšším (obr.11). To samozřejmě významně zhoršuje prognózu léčby, nemluvě o souvisejících nákladech. Situace se navíc v čase nijak zvlášť nezlepšuje (Májek a kol., 2022).



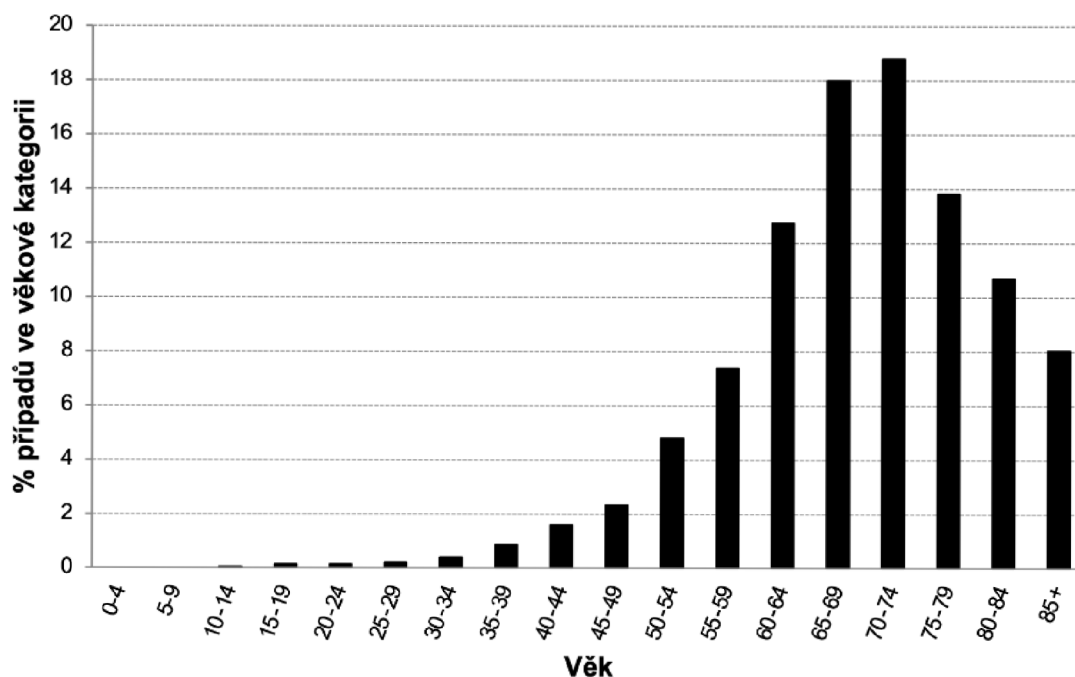
obrázek 11 Podíl klinických stadií C18-C20 obě pohlaví

Zdroj: NOR

5.3 Věková struktura pacientů

Typický věk českého pacienta s kolorektálním karcinomem sice leží v intervalu 65–74 let, ale téměř 18 % všech nemocných je mladších než 60 let (obr.12). Takže se dá pokládat za onemocnění, které ve velké míře postihuje pacienty v produktivním věku. Na (obr.13) je uveden profil věkově specifické incidence kolorektálního karcinomu za analyzované období 2014–2018. Názorně se zde ukazuje, jak závažným problémem je kolorektální karcinom v nejvyšších věkových kategoriích.

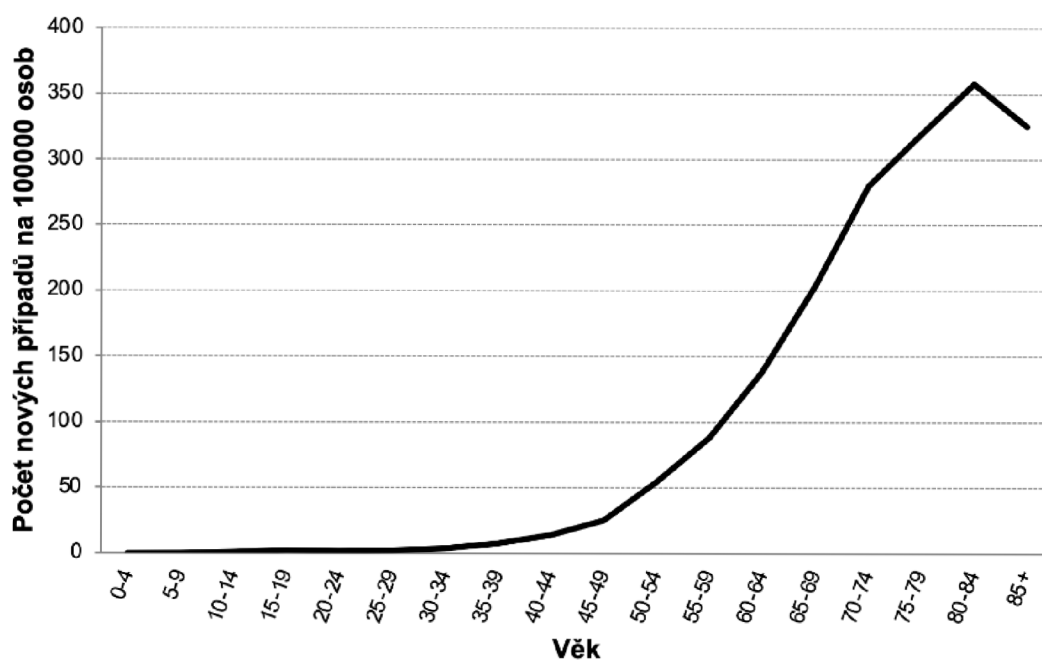
C18–C20 – věková struktura – obě pohlaví



obrázek 12 Věková struktura pacientů s C18-C20 obě pohlaví

Zdroj dat: NOR

C18–C20 – věkově specifická incidence – obě pohlaví



obrázek 13 Věkově specifická incidence obě pohlaví

Zdroj: NOR

6 Prevence vzniku kolorektálního karcinomu

Výsledky klinických a epidemiologických studií prokázaly, že mezi protektivními faktory kolorektálního karcinomu patří nejen strava s vyšším obsahem vlákniny, ale také příjem dostatečného množství vápníku, vitamínu D, kyseliny listové, metioninu, selenu, betakarotenu a vitamínu C. Navíc přítomné genetické poruchy zvyšují riziko špatných stravovacích návyků (Bednařík, 2008).

Preventivně rovněž může působit konzumace fermentovaných mléčných výrobků obsahujících probiotika. Předpokládá se totiž, že střevní mikroflóra může mít vliv na vznik karcinomu kolorekta jelikož určité bakteriální druhy (především hnilobné bakterie) produkují škodlivé substance hrající roli v etiologii vzniku tohoto onemocnění (Lata a Juránková, 2011). Cuevas-Ramos et al., (2010) ve své studii zjistili, že některé kmeny *Escherichia coli*, která je běžnou součástí střevní mikroflóry mohou v myších enterocytech indukovat transientní poškození DNA s mutagenním a transformačním potenciálem. Některé probiotické druhy bakterií mohou blokovat růst těchto škodlivých bakterií a některé druhy dokonce produkují anti-kancerogenní působky. Další prospěšnou funkcí probiotik mohou být interakce s buňkami střeva či stimulace imunitního systému. Přestože na zvířecím modelu byl opakovaně prokázán příznivý účinek probiotik na inhibici genotoxicity karcinogenů a inhibici raného vývoje adenomu a redukci následných polypů a tumorů (Lata a Juránková, 2011), rozsáhlejší klinické či epidemiologické studie potvrzující tento nadějný efekt probiotik nepotvrdily (Fotiadis et al., 2008).

Vzhledem ke svým negativním účinkům se doporučuje vyloučit alkohol a kouření ze životního stylu nebo alespoň omezit jejich užití na malé množství (Svačina, 2010; ČOS, 2023 b; Komárek, 2008). Naopak je vhodné zařadit dostatečnou pohybovou aktivitu, která se řadí k významným preventivním faktorům vzniku zhoubného nádorového onemocnění. Nejen že pomáhá udržet optimální hmotnost, ale i pomáhá zrychlovat peristaltiku střev, průchod tráveniny střevem a tím redukovat expozici střevního epitelu s potenciálními karcinogeny (Komárek, 2008).

7 Screeningové metody a jejich význam

Cílem screeningových programů je zvýšení časnosti záchytu zhoubných nádorů a přednádorových stavů, zvýšení podílu časných stadií malignit na úkor pokročilých stadií nádorových onemocnění, což povede k poklesu úmrtnosti na tato onemocnění (ČOS, 2023).

Screeningové programy mohou probíhat jako organizované nebo neorganizované (tzv. šedý screening). Organizovaný screening by měl zahrnovat přesná data o screeningových vyšetřeních spolu s daty demografickými a epidemiologickými. Jeho nedílnou složkou je také cílené zvaní populace k vyšetření a propagace screeningových programů za účelem zvýšení účasti na vyšetřeních.

Organizovaný screeningový program podle Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) zahrnuje (IARC, 2005):

- stanovení specifikované screeningové metody, screeningového intervalu a cílových věkových skupin,
- definici cílové populace,
- pověřený tým zodpovědný za kvalitu a výsledky implementace screeningového programu,
- zdravotnický tým zodpovědný za zdravotní péči o jedince v programu a za rozhodování,
- monitoring screeningového programu (sběr, uchování, vyhodnocení dat),
- zprávy o epidemiologii nádorového onemocnění v cílové populaci.

K zavedení organizovaných screeningových programů je nutné doporučení IARC pro Evropskou komisi, tzv. European guidelines, přičemž doporučení k implementaci programů screeningu kolorektálního karcinomu jsou v současné době připravována (Dušek a kol., 2020).

Neorganizovaný neboli také tzv. šedý screening se provádí tak, že jednotlivci jsou cíleně vyšetřováni během zdravotnické prohlídky. Jedná se o tzv. neorganizované prevence, které mají menší účinnost než organizovaný screening. Jejich podstoupení u lékaře přímo nesouvisí spřípadným nádorovým onemocněním. Pro tyto screeningové programy neexistují standardní postupy, a tudíž zajištění kvality může být variabilní (Zavoral et al., 2009).

Z tohoto důvodu je snahou všech států Evropské unie zavedení organizovaných screeningových programů, právě z důvodu dosažení kvality a správného fungování na populační úrovni (Austoker 1999; Segnan et al., 2010).

Aby se screeningové organizované programy daly považovat za populační, musí být cílová populace jedinců, pro které program probíhá, osobně přizvána k účasti na screeningu

prostřednictvím adresného zvaní (např. formou dopisu) a tyto osoby musí být individuálně identifikovány pomocí pravidelných screeningových intervalů. V roce 2017 rada Evropské unie doporučila screening nádorových onemocnění na základě instrukcí obsažených v druhém vydání dokumentu „Cancer Screening in the European Union (Ponti a kol., 2017). Díky ukazatelům výkonnosti programu screeningu rakoviny, které zahrnují pokrytí populace, přijímání diagnostických testů, míru detekce a prediktivní hodnotu testů, lze srovnat screeningové programy mezi jednotlivými státy (Menšíková, 2020).

Navzdory tomu stále existují rozdíly v populačních screeningových programech u jednotlivých zemí na průběh onemocnění. Důvodem může být různorodá úroveň zdravotnického zařízení a kvalifikovaného personálu, ekonomická situace daného státu, systém zdravotního pojištění apod. (Zavoral et al., 2009). Populační screeningové programy se také v rámci jednotlivých států Evropské unie liší v míře zavedení programů. U některých států populační screeningové programy fungují na národní úrovni, u některých pouze v určité oblasti či regionu daného státu (Menšíková, 2020).

Screening kolorektálního karcinomu (colorectal cancer – CRC) patří, vedle screeningu nádorů prsu a hrdla děložního, mezi tři screeningové programy, jejichž implementace byla doporučena Radou EU (2003/ 878/ EC (The Council of the European Union, 2003).

7.1 Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v České republice

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v ČR byl zahájen v roce 2000 a novelizován v roce 2009 (Zavoral et al., 2014). Od 50 let věku se v ročním intervalu provádí test na okultní krvácení ve stolici (TOKS) v ordinacích lékařů primární péče (všeobecných praktických lékařů a gynekologů). TOKS je základním testem screeningových programů v Evropě (Karsa et al., 2008). V praxi se v současné době využívají testy na bázi guajakové pryskyřice (gTOKS) a testy imunochemické převažují. TOKS je primárně screeningový test, který v asymptomatické nízkorizikové populaci pomáhá vyhledávat jedince vhodné k diagnostickému programu. Bohužel má TOKS relativně nízkou diagnostickou hodnotu tzn. negativní výsledek testu nevylučuje přítomnost nádoru ani polypu. Vzhledem k předpokladu, že krvácení z polypů nebo nádorů je intermitentní, musí se test opakovat v určeném intervalu. Pozitivní TOKS je indikací k zahájení postupu k zjištění příčiny krvácení; tedy k provedení totální kolonoskopie (Seifert a kol., 2014).

V 55 letech má občan možnost volby mezi primární screeningovou kolonoskopií (PSK) a pokračováním TOKS ve dvouletých intervalech. Je-li PSK normální, následuje 10letý screeningový interval. Horní věková hranice pro TOKS není vyhláškou MZ ČR č. 3/2010 Sb. o stanovení obsahu a časového rozmezí preventivních prohlídek stanovena; je ponecháno na zhodnocení lékaře, zdali je pacient schopen absolvovat diagnostický program v případě positivity TOKS (Seifert a kol., 2014).

Nejvíce prostudovanou screeningovou metodou je starší gTOKS, který se intenzivně využívá v organizovaných programech v Evropě. Jedná se o levný a jednoduchý test snadno proveditelný pacientem a vyhodnotitelný přímo v ordinaci. V roce 1971 byl tento test doporučen jako screeningová metoda na základě výzkumu amerického lékaře D. H. Greegora, publikovaného v roce 1971 (Greegor, 1971). Dle metaanalýzy nejvýznamnějších randomizovaných kontrolovaných studií, provedených v 80. a 90. letech 20. století v USA (Minnesota) (Mandel et al., 1993), Velké Británii (Nottingham) (Hardcastle et al., 1996), Dánsku (Funen) (Kronborg et al., 1996) a Švédsku (Göteborg, původně nepublikované výsledky) s guajakovým testem, došlo ke snížení mortality v pozvané populaci o 16 % (Hewitson et al., 2008). Nevýhodou gTOKS je způsob odběru, při kterém musí vyšetřovaná osoba manipulovat se stolicí, tedy roztírat ji na okénka testové obálky. Dále test nelze automaticky odečítat a nelze nastavovat cut-off, tj. hodnotu koncentrace hemoglobinu, při které je již vzorek považován za pozitivní. Navíc dietní omezení test zpřesňují, ale zároveň komplikují (Seifert a kol., 2014).

V současnosti existuje dostatek důvodů pro doporučení k náhradě guajakových testů ve screeningu testy imunochemickými (FIT). FIT ve srovnání s guajakovým testem vykazuje významně vyšší senzitivitu pro nádory a pokročilé adenomy a při vhodně nastavené úrovni cut-off rovněž vyšší specifitu (Segnan et al., 2010). K odběru stačí jen jeden vzorek stolice a může se provádět bez předchozího dietního nebo lékového omezení jednodušším způsobem. Přijatelnost odběru, jednoduchá manipulace a způsob vyhodnocení imunochemického testu zvyšují adherenci cílové populace (van Rossum et al., 2008) i zdravotnického personálu. Principem imunochemických testů je reakce lidského hemoglobinu ve stolici s protilátkou v testu, přičemž se využívají různé metodologie stanovení jako kvalitativní hemaglutinace či latexová aglutinace. Imunoturbidimetrický test využívá mikročástice pokryté prasečím antisérem, obsahujícím polyklonální protilátky proti lidskému hemoglobinu. Hemoglobin přítomný ve vzorku reaguje s mikročásticemi a výsledná změna turbidity roztoku je fotometricky měřena (Seifert a kol., 2014).

Za nejefektivnější screeningovou metodu se považuje kolonoskopie, což je zobrazovací vyšetřovací metoda, která bývá indikována v případě pozitivního výsledku jakékoliv jiné screeningové metody. Jde o endoskopické vyšetření rekta, tlustého střeva a terminálního ilea transanální cestou. Vyšetření se provádí pomocí flexibilního endoskopu (ohebná hadička, která je vybavena kamerou). Slouží nejen k celkové optické kontrole střeva, ale i k případnému okamžitému odběru vzorků na histologii. Využívá se i v terapii, neboť v případě nálezu polypu lze během jednoho zákroku provést i jeho úplné odstranění a tudíž i vyléčení nemocného jedince. Pro populační screening je tato metoda nevhodná z hlediska nepraktičnosti, nákladnosti a potenciální rizikovosti (krvácení či perforace střeva při výkonu). Ani kolonoskopie však není schopná odhalit veškeré nádory, některé se mohou rozvinout atypicky intervalově, tedy i v období mezi kontrolami tj. v období bezpečného intervalu (Seifert a kol., 2015; Májek a kol., 2022).

7.2 Výkonnost screeningu v České republice

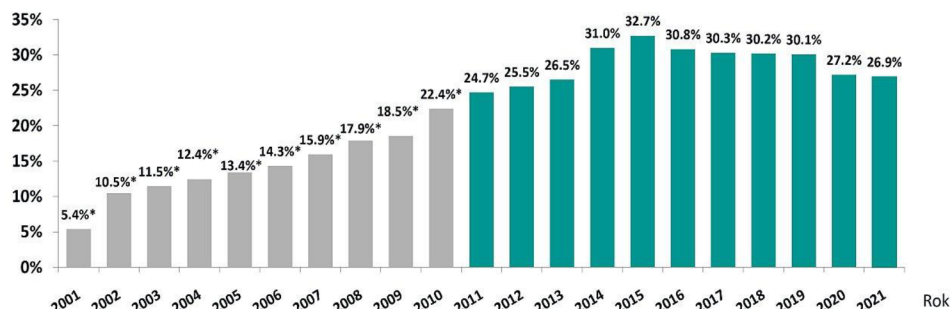
V roce 2022 byla provedena rozsáhlá analýza výkonnosti screeningu kolorektálního karcinomu v ČR. Ta zahrnuje populační data o epidemiologii kolorektálního karcinomu a dále analyzuje výsledky programu podle dat zdravotních pojišťoven a vyhodnocuje dopad pandemie COVID-19 na screening kolorektálního karcinomu. Prezentovány jsou zde rovněž výsledky z Registru preventivních kolonoskopií, který je provozován na Institutu biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (IBALF MU).

Z výsledků epidemiologických charakteristik jsou patrné velmi pozitivní trendy. Úmrtnost na kolorektální karcinom dlouhodobě klesá, v poslední dekádě klesla úmrtnost o téměř 25 %. Podobný trend se objevil i u incidence kolorektálního karcinomu, kde v poslední dekádě došlo k poklesu o více než 25 %. Česká republika již nestojí na prvních příčkách v incidenci a mortalitě v rámci mezinárodního srovnání dat (zejména s ohledem na pokles úmrtnosti). Co se týče incidence obsazujeme 17. místo celosvětově a 14. místo v Evropě. V případě mortality zaujímá ČR 28-30. pozici celosvětově a 20-21. příčku v Evropě. Analýza dat zdravotních pojišťoven uvádí, že screeningový program kolorektálního karcinomu pokryl populaci všech osob od 50 let věku (do roku 2019) kolem 30 %, v posledních dvou letech se však pokrytí z důvodu pandemie COVID-19 snížilo viz (obr.14-15).

Pokrytí cílové populace screeningem v doporučeném intervalu v čase

Screeningová kolonoskopie (15105; 15107)
Screeningový TOKS (15118; 15119; 15120; 15121)
(muži a ženy od 50 let)

Pokrytí cílové populace



Údaj stanoví podíl osob v cílové populaci (přibližně 4,1 milionu osob), které podstoupily screeningovou kolonoskopii v předchozích 10 letech nebo test na okultní krvácení do stolice během doporučeného intervalu.
Od roku 2009 je pro věkovou skupinu 50–54 let uvažován jednoletý screeningový interval.
Od roku 2009 je také možná volba screeningové kolonoskopie jednou za deset let.
* Pokrytí do roku 2010 včetně hodnoceno z agregovaných dat a bez uvážení screeningové kolonoskopie.

Zdroj: data zdravotních pojišťoven, NRHZS, ÚZIS ČR

V letech 2014–2019 se pokrytí cílové populace pohybovalo okolo 30%. V roce 2020 a 2021 se pokrytí snížilo z důvodu pandemie COVID-19 na hodnotu 27,2%, respektive 26,9%.

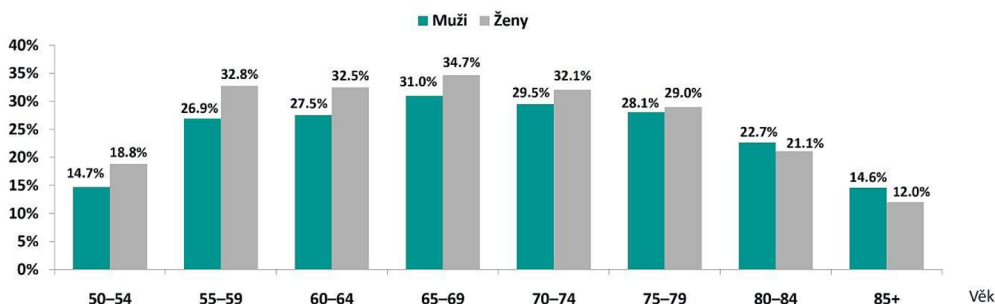
obrázek 14 Pokrytí cílové populace screeningem v intervalu v čase

Zdroj <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektálního-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Pokrytí cílové populace screeningem v doporučeném intervalu v roce 2021 dle věku a pohlaví

Screeningová kolonoskopie (15105; 15107)
Screeningový TOKS (15118; 15119; 15120; 15121)
(muži a ženy od 50 let)

Pokrytí cílové populace



Zdroj: data zdravotních pojišťoven, NRHZS, ÚZIS ČR

Pokrytí cílové populace screeningem v roce 2021 činilo 26,9%, v případě žen to bylo 28,3%, u mužů 25,3%. Ženy dosahovaly vyššího pokrytí v téměř všech věkových kategoriích s výjimkou osob starších 79 let.

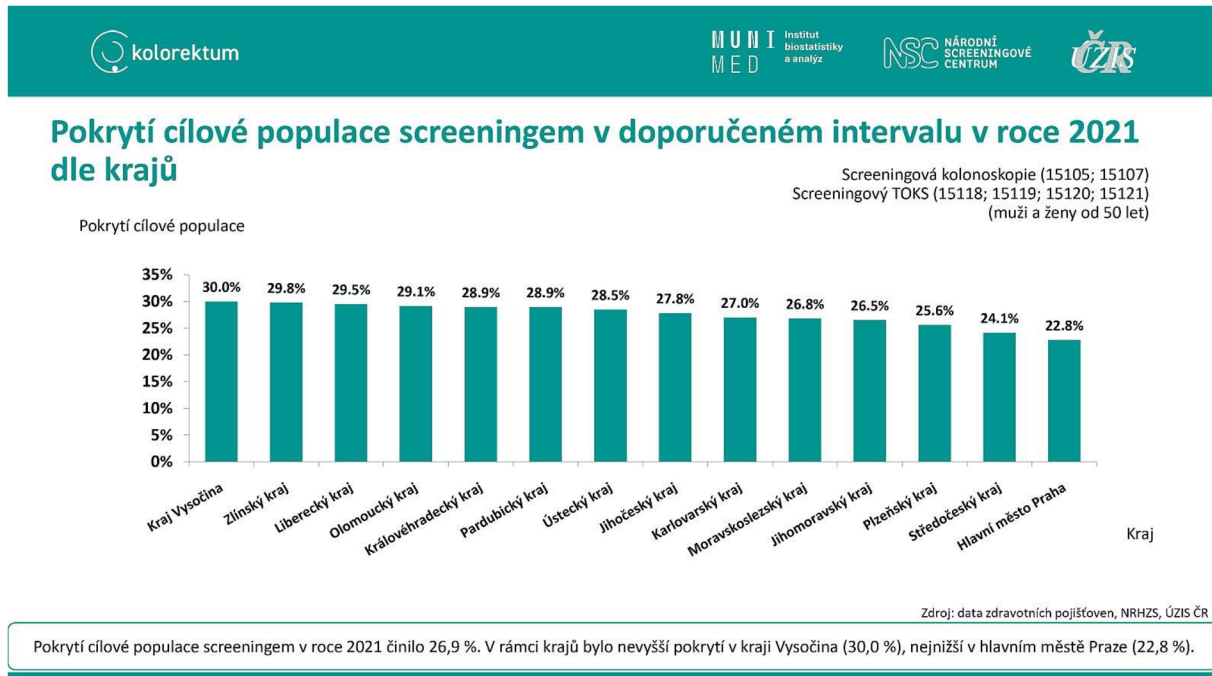
obrázek 15 Pokrytí cílové populace dle věku a pohlaví v r. 2021

Zdroj <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektálního-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Jednotlivé kraje ČR vykazují velké rozdíly v pokrytí (viz obr. 16). Při hodnocení rozšířeného tříletého intervalu a zahrnutí diagnostických výkonů dosahovalo tzv. úplné pokrytí populace screeningem v roce 2021 47,1 %.

Z analýzy dat Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZZ) vyplývá, že ve srovnání s rokem 2019 poklesl v roce 2020 počet provedených screeningových TOKS o 16,8 %, a screeningových kolonoskopií o 12,0 %. Ve srovnání s rokem 2019 poklesl v roce 2021 počet provedených screeningových TOKS o 5,2 % a naopak vzrostl počet provedených screeningových kolonoskopií o 6,7 %. Pokles v počtu provedených TOKS v roce 2020 a 2021 způsobila pandemie covid - 19. Ze stejného důvodu poklesl počet provedených kolonoskopií v letech 2020 a 2021 oproti roku 2019. Podrobné údaje jsou vyjádřeny na obr.17 a 18.

Díky registru screeningu kolorektálního karcinomu vedeným IBA LF MU lze doplnit monitoring o další indikátory kvality. Ročně je odstraněno průměrně okolo 15 tisíc adenomových polypů, z nichž velká část může představovat prekancerózy. Se zvyšováním objemu TOKS+ kolonoskopií se však navyšují průměrné čekací doby, jak je uvedeno na obr. 19 a 20 (Májek a kol., 2022)

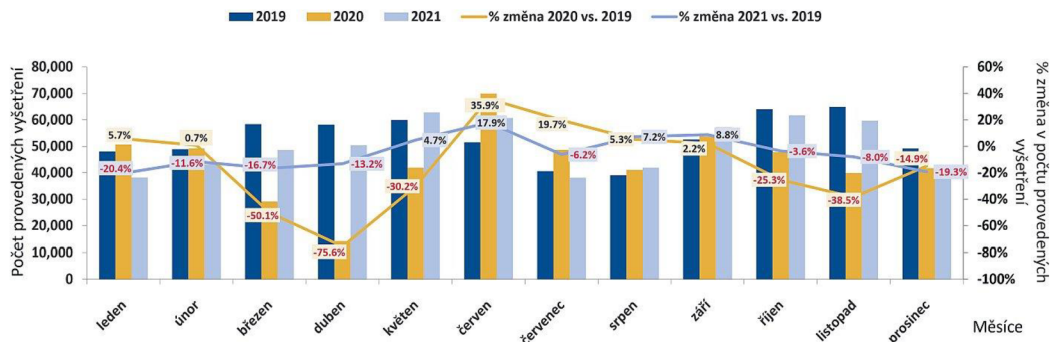


obrázek 16 Pokrytí cílové populace screeningem v doporučeném intervalu v r. 2021

Zdroj <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Počet provedených screeningových TOKS v letech 2020 vs. 2019 a 2021 vs. 2019

Screeningový TOKS (15118; 15120; 15121)
(2019—2021, muži a ženy od 50 let)



Zdroj: data zdravotních pojišťoven, NRHZS, ÚZIS ČR

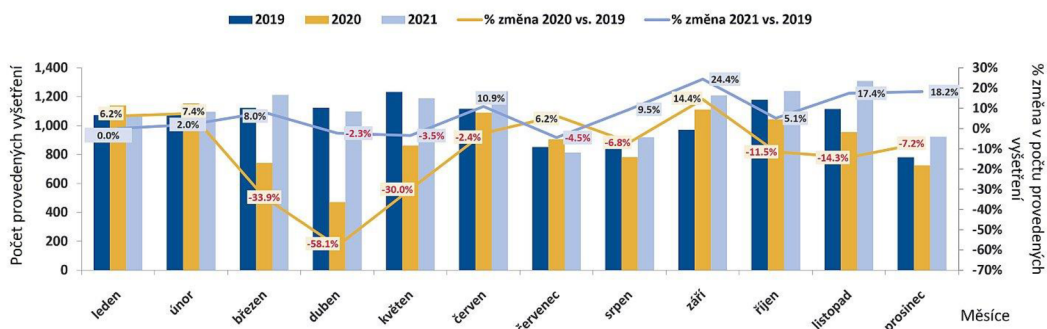
V roce 2020 bylo v České republice provedeno o **16,8 % méně** screeningových TOKS než v roce 2019. Největší pokles byl zaznamenán v dubnu (-75,6 %). V roce 2021 bylo provedeno o **5,2 % méně** screeningových TOKS než ve stejném období roku 2019. Největší pokles nastal v lednu (-20,4 %).

obrázek 17 Počet provedených screeningových TOKS v letech 2020 a 2021 vs. 2019

Zdroj: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Počet provedených screeningových kolonoskopií v letech 2020 vs. 2019 a 2021 vs. 2019

Screeningová kolonoskopie (15105; 15107)
(2019—2021, muži a ženy od 50 let)



V roce 2020 bylo v České republice provedeno o **12,0 % méně** screeningových kolonoskopií než v roce 2019. Největší pokles byl zaznamenán v dubnu (-58,1 %). V roce 2021 bylo provedeno o **6,7 % více** screeningových kolonoskopií než ve stejném období roku 2019. Největší pokles nastal v červenci (-4,5 %).

obrázek 18 Počet provedených screeningových kolonoskopií 2020 a 2021 vs. 2019

Zdroj: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Čekací doba na kolonoskopii po TOKS+ v regionech, rok 2021

Region	Počet TOKS+ kolonoskopií*	Podíl vyplněných dat provedení TOKS	Průměrná čekací doba (měsíce)
Karlovarský	921	66,2 %	1,42
Olomoucký	2 986	65,3 %	1,52
Praha - východ	1 405	77,3 %	1,55
Praha - západ	2 668	77,1 %	1,56
Praha - jih	1 771	85,4 %	1,88
Vysočina	2 057	70,9 %	1,95
Ostravský	3 976	82,6 %	1,97
Ústecký	1 609	75,7 %	1,98
Zlínský	2 036	87,3 %	2,14
Plzeňský	1 531	87,2 %	2,25
Jihomoravský	3 332	96,8 %	2,27
Jihočeský	2 314	77,2 %	2,39
Královéhradecký	1 349	82,9 %	2,45
Liberecký	1 339	71,6 %	2,47
Pardubický	1 860	90,7 %	2,51
Celkový součet	31 154	80,5 %	2,04

*Poznámka: Je ukládáno pouze orientační datum (měsíc a rok) provedení TOKS. Čekací doba je tedy hodnocena v celých měsících: 0 (kolonoskopie ve stejném měsíci), 1 (kolonoskopie v následujícím měsíci), atd. Uvedeny pouze kolonoskopie, u kterých lze čekací dobu vypočítat a zároveň je ≤ 18 měsíců.

Zdroj: Registr preventivních kolonoskopií, IBA LF MU

obrázek 19 Čekací doba na kolonoskopii po TOKS v regionech r. 2021

Zdroj: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Čekací doba na kolonoskopii po TOKS+

Rok	Počet TOKS+ kolonoskopií*	Podíl vyplněných dat provedení TOKS	Průměrná čekací doba (měsíce)
2006	5 316	94,0 %	0,82
2007	5 671	92,7 %	0,89
2008	7 447	96,2 %	0,90
2009	11 684	96,3 %	0,94
2010	18 324	94,9 %	1,12
2011	20 116	94,5 %	1,17
2012	21 130	94,7 %	1,17
2013	21 962	95,2 %	1,26
2014	28 788	94,5 %	1,55
2015	25 371	94,1 %	1,72
2016	26 755	94,8 %	1,68
2017	21 260	90,4 %	1,57
2018	21 696	85,7 %	1,66
2019	22 118	82,1 %	1,76
2020	27 248	82,1 %	1,94
2021	31 154	80,5 %	2,04

*Poznámka: Je ukládáno pouze orientační datum (měsíc a rok) provedení TOKS. Čekací doba je tedy hodnocena v celých měsících: 0 (kolonoskopie ve stejném měsíci), 1 (kolonoskopie v následujícím měsíci), atd. Uvedeny pouze kolonoskopie, u kterých lze čekací dobu vypočítat a zároveň je ≤ 18 měsíců.

Zdroj: Registr preventivních kolonoskopií, IBA LF MU

obrázek 20 Čekací doba na kolonoskopii po TOKS+

Zdroj: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>

Závěr

Tato bakalářská práce se zabývala problematikou kolorektálního karcinomu ve světě a v České republice. Cílem této práce bylo popsat toto nádorové onemocnění, zejména jeho patogenezi, etiologii, klinické příznaky a preventivní opatření, zaměřit se na základní epidemiologické charakteristiky a zhodnotit význam screeningových metod.

Co se týče epidemiologických charakteristik situace se velmi zlepšila. V rámci republiky došlo k poklesu úmrtnosti na kolorektální karcinom - v posledních 10 letech dokonce o téměř 25 %. V rámci mezinárodního srovnání mortality již Česká republika nezaujímá přední příčky. V roce 2020 ČR obsadila 28-30. pozici celosvětově a 20-21. příčku v Evropě.

Podobně se snížila i incidence kolorektálního karcinomu, kde také v rozmezí 10 let došlo v ČR k poklesu o více než 25 %. V mezinárodním měřítku incidence jsme v roce 2020 obsadili 17. místo celosvětově a 14. místo v Evropě.

Od roku 2000 probíhá v ČR národní program screeningu kolorektálního karcinomu (s novelizací v roce 2009) prostřednictvím TOKS. Ten ovlivnil hodnoty epidemiologických parametrů. Jak je patrné z grafů incidence do roku 2000 rostla a pak dochází k postupnému snížení. Pravidelný screening totiž pomohl odhalit nejen nové případy onemocnění, ale i prekancerózní léze odstranitelné ještě před rozvojem nemoci. Naopak prevalence se od roku 2000 zvýšila, což rovněž může souviset s včasnou diagnostikou nádoru a tím i časnou terapií a delším přežíváním pacientů.

Dle statistických dat se pokrytí populace osob od 50 let věku screeningovým programem pohybovalo do roku 2019 kolem 30 %. Pandemie COVID-19 však způsobila snížení pokrytí v letech 2020 a 2021 a rovněž zapříčinila pokles v počtu provedených TOKS a počtu provedených kolonoskopií v roce 2020 a 2021.

Mimo jiné je díky screeningu ročně odstraněno průměrně okolo 15 tisíc adenomových polypů, z nichž velká část může představovat prekancerózy. Zvyšující se počet TOKS+ kolonoskopií však navyšují průměrné čekací doby.

I přes znatelný nárůst účasti populace v posledních letech, na níž se podílí i zapojení praktických lékařů a gynekologů, bohužel screeningový program stále pokrývá pouze čtvrtinu populace. Nezbytným předpokladem úspěchu programu na populační úrovni tak musí být účinná opatření směřující k vyššímu zájmu občanů o preventivní vyšetření, zejména adresné zvaní k preventivnímu vyšetření

Seznam použitých zdrojů

Literatura

Austoker J. Gaining informed consent for screening. *British Medical Journal*. 1999, 319: 722-723. doi:10.1136/bmj.319.7212.722.

Basset KJ, Severi G, English DR, Baglietto L, Krishnan K, Hopper JL, Giles GG. Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010, 19:2978–2986. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0543.

Bates Beverley, Loma COX a kol. National Diet and Nutrition Survey: Results from Years 5 and 6 (combined) of the Rolling Programme (2012/2013–2013/2014). Public Health England. 2016 Sep., London, UK. Dostupné z: <https://assets.publishing.service.gov.uk>

Bednařík O. Diagnostika a léčba nádorů tlustého střeva a konečníku. *Interní Medicina*. 2008, 10: 172-178 .

Benedíková, A, Josef Srovnal, Kamil Vysloužil, Pavel Skalický, Karel Cwierka; Věra Růžková, Lenka Radová, Marián Hajdúch, Význam mikrosatelitní instability u pacientů s kolorektálním karcinomem, konference: 2010 XXXIV. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro sestry a laboranty

Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, Ruan Y, Tinmouth J, Heitman SJ, Hjltsden RJ. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Network Open*. 2019, 2: 1-7. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.8090.

Calistri D, Presciuttini S, Buonsanti G, Radice P, Gazzoli I, Pensotti V, Sala P, Eboli M, Andreola S, Russo A, Pierotti M, Bertario L, Ranzani GN. Microsatellite instability in colorectal-cancer patients with suspected genetic predisposition. *International Journal of Cancer*. 2000, 89: 87–91. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(20000120)89:1<87::aid-ijc14>3.0.co;2-9

Colombino AC, Manca A, Dedola MF, Giordano M, Scintu F, Curci A, Avallone A, Comella G, Amoruso M, Margari A, Bonomo GM, Castriota M, Tanda F, Palmieri G. Prevalence and prognostic role of microsatellite instability in patients with rectal carcinoma. *Annals of Oncology*. 2002, 13: 1447–1453. DOI: 10.1093/annonc/mdf240

Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrède J-P. *Escherichia coli* induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. *PNAS*.

2010, 107: 11537–11542. DOI:10.1073/pnas.1001261107

Čihák, R. Anatomie 2, Praha: Grada, 2002, 488 s. ISBN 80-247-0143-X

Diviš P, Divišová K, Katolická J, Rotnáglová S. Kolorektální karcinom - současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Medicína pro praxi*. 2016. 13: 34-38.

Dušek L, Zavoral M, Májek O, Suchánek Š, Mužík J, Pavlík T, Šnajdrová L, Gregor J. Kolorektum.cz - Program kolorektálního screeningu v České republice [online]. Masarykova univerzita: 2020. [cit. 10. 10. 2019]. Dostupné z: <http://www.kolorektum.cz>

Dušek, L., Mužík, J., Kubásek, M., Koptíková, J., Žaloudík, J., Vyzula, R.: Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno 2005. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. ISSN 1802-8861.

Elsaleh H, Soontrapornchai P, Grieu F. P53 alterations have no prognostic or predictive significance in Dukes' C rectal carcinomas. *International Journal of Oncology*. 1999, 15: 1239–1243. DOI:10.3892/ijo.15.6.1239

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2018, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Dostupný z WWW: <https://gco.iarc.fr/today>.

Fotiadis C, Stoidis C, Spyropoulos BG, Zografos ED. Role of probiotics, prebiotics and synbiotics in chemoprevention for colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2008, 14: 6453–6457.

Gonzalez-Garcia I, Moreno V, Navarro M, Martí-Ragué J, Marcuello E, Benasco C, Campos O, Capellà C, Peinado MA. Standardized approach for microsatellite instability detection in colorectal carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000, 92: 544–549. <https://doi.org/10.1093/jnci/92.7.544>

Grady WM, Markowitz S. Genomic instability and colorectal cancer. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2000, 16: 62–67. DOI: 10.1097/00001574-200001000-00012

Gregor DH. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer*. 1971, 28: 131–134.

Gregor T, Májek O, Ngo O, Král N, Seifert B, Dušek L, Zavoral M, Suchánek S. Současné principy screeningu kolorektálního karcinomu - od oportunního k populačnímu

screeningovému programu. *Gastrointestinální onkologie*. 2016, 70: 383-392.

Gunther K, Jung A, Völker U, Meyer M, Brabletz T, Matzel KE, Reymond MA, Kirchner T, Hohenberger W. p27kip1 expression in rectal cancer correlates with disease-free survival. *The Journal of Surgical Research*. 2000, 92: 78–84. DOI:10.1006/jsre.2000.5871

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, S M Moss, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal- occult-blood screening for colorectal cancer. *The Lancet*.1996, 348: 1472– 1477. doi: 10.1016/S0140-6736(96)03386-7.

Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008, 103: 1541–1549. doi: 10.1111/ j.1572-0241.2008.01875.x.

Chang L-Ch, Wu M-S, Chia-Hung Tu Ch-H, Lee Y-Ch, Shun Ch-T, Chiu H-M. Metabolic syndrome and smoking may justify earlier colorectal cancer screening in men. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2014, 79:961–969. DOI: 10.1016/j.gie.2013.11.035.

IARC, 2005: Cervix Cancer Screening. IARCPress, France, 302 pp.

IBA LF MU. Analýza výkonnosti screeningu kolorektálního karcinomu v ČR: prosinec 2022 21. 12. 2022. Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (IBA LF MU)

International Agency for Research on Cancer (IARC): Colorectal cancer [online], GLOBOCAN: 2018. [cit. 20. 9. 2019]. Dostupné z: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf

Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nature Reviews. Cancer*. 2004, 4:988–93.

von Karsa, L., Anttila, A., Ronco, G., et al.: Cancer Screening in the European Union: Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Luxembourg: European Communities 2008.

Kolář Z. a kol. Molekulární patologie nádorů. Olomouc: Epava, 2003, 1. vydání, 168 s. ISBN 80-86297-15-2.

Komárek L. Primární prevence jako součást primární lékařské péče. *Interní medicína pro praxi*. 2008, 4:2.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *The Lancet*. 1996, 348: 1467–1471. doi: 10.1016/S0140-6736(96)03430-7.

Kuismanen SA, Holmberg MT, Salovaara R, Salovaara R, de la Chapelle A, Peltomäki P. Genetic and epigenetic modification of MLH1 accounts for a major share of microsatellite-unstable colorectal cancers. *The American Journal of Pathology*. 2000, 156: 1773–1779. DOI:10.1016/S0002-9440(10)65048-1

Koo JH, Leong RWL. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010, 25:33–42. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05992.x.

Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2011, 8: 686–700.

Lata J, Juránková J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *2 Interní Medicína*. 2011, 13: 63–69.

Lipská L, Visokai V a kol. Recidiva kolorektálního karcinomu - komplexní přístup z pohledu chirurga. Praha: Grada Publishing, 2009, 456 s. ISBN 978-80-247-3026-4.

Lorentzen AJ, Grzyb K, De Angelis PM, Hoff G, Eide TJ, Andresen PA. Oncogene mutations in colorectal polyps identified in the Norwegian colorectal cancer prevention (NORCCAP) screening study. *Clinical Medicine Insights. Pathology*. 2016, 9:19–28. DOI: 10.4137/CPath.s40143.

Májek O, Zavoral M, Suchánek Š, Dušek L, Ngo O, Chloupková R, Martykánová L, Šnajdrová L, Mužík J, Pavlík T, Hejduk K: Kolorektum.cz – Program kolorektálního screeningu v České republice [online]. Masarykova univerzita, Brno, 2022. [cit. 2023-12-21]. Dostupný z: <https://www.kolorektum.cz>. ISSN 1804-0888.

Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *The New England Journal of Medicine*. 1993, 328: 1365–1371. DOI: 10.1056/NEJM199305133281901.

Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WH, Roelofs R, Boleij A, Tjalsma H. Towards the

human colorectal cancer microbiome. PLoS ONE. 2011, 6: e20447.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020447>

Menšíková A. Epidemiologie kolorektálního karcinomu u mladších osob v České republice. Brno, 2022. Bakalářská práce. Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta. Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. The Lancet 1999, 353: 391–399.

Moore WE, Moore LH. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. Applied and Environmental Microbiology. 1995, 61: 3202–3207.
DOI:10.1128/aem.61.9.3202-3207.1995

Morán A, Ortega P, de Juan C, Fernandez-Marcelo T, Frias C, SanchezPernaute A, Torres A J, Diaz-Rubio E, Iniesta P, Benito M. Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. World Journal of Gastrointestinal Oncology. 2010, 2: 151-158.
doi:10.4251/wjgo.v2.i3.151

Peake M. Cancer by deprivation in England: Incidence, 1996-2010, Mortality, 1997-2011. CRUK/NCIN London. 2014. Dostupné z: <http://www.cancerresearchuk.org>

Peltomäki P, de la Chapelle A. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Advances in Cancer Research. 1997, 71: 93–119.

Peltomäki P, Lothe RA, Aaltonen LA, Pylkkänen L, Nyström-Lahti M, Seruca R, David L, Holm R, Ryberg D, Haugen A, et al. et al. Microsatellite instability is associated with tumors that characterize the hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma syndrome. Cancer Research. 1993, 53: 5853–5855.

Rokyta, R. Fyziologie, Praha: ISV, 2000, 359 s. ISBN 80-85866-45-5.

van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008, 135: 82–90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.040.

Rybová M. Preventivní programy v ošetrovatelské péči: Prevence kolorektálního karcinomu. Sborník, 12. vědecká mezinárodní konference, 2017, EUC klinika, Ústí nad Labem, 141-152.

Sears CL, Islam S, Saha A, Arjumand M, Alam NH, Faruque AS, Salam MA, Shin J, Hecht D, Weintraub A, Sack RB, Qadri F. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clinical Infectious Disease*. 2008, 47: 797–803.

Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, 1st ed. Luxembourg: European Communities 2010.

Seifert B, Májek O, Zavoral M, Král N, Suchánek Š, Ngo O, Dušek L. Výsledky Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice – testy na okultní krvácení do stolice. *Klinická Onkologie*. 2014, 27: 2S87–2S97.

Seifert B. Screening kolorektálního karcinomu: [příručka pro všeobecné praktické lékaře]. Praha: Maxdorf, 2012, 112 s. ISBN 978-807-3453-060.

Seifert B, Král N, Májek O, Suchánek Š. Screening kolorektálního karcinomu (Colorectal Cancer Screening). 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2015. 128 s. ISBN 978-80-7345-444-9.

Servomaa K, Kiuru A, Kosma VM, Hirvikoski P, Rytömaa T. p53 and K-ras gene mutations in carcinoma of the rectum among Finnish women. *Molecular Pathology*. 2000, 53: 24–30. doi:10.1136/mp.53.1.24

Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Olsen A, Tjønneland AM, Dahm CC, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-Ch, Trichopoulou A, Benetou V, Zylis D, Kaaks R, Rohrmann S, Palli D, Berrino F, Tumino R. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ*. 2011, 342:d1584. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bmj.d1584>

Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, Corthier G, Tran Van Nhieu J, Furet JP. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*. 2011, 6: e16393.

Sojka L. Klinicko-patologická charakteristika kolorektálního karcinomu produkujícího mucin. Disertační práce. Praha 202, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova

Svačina Š. Poruchy metabolismu a výživy. 1. vydání. Praha: Galén, 2010. 505 s. ISBN 978-80-7262-676-2.

Sveen A, J. Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A, Arjama M, Danielsen SA, Kryeziu K, Elez E, Taberner J, Guinney J, Palmer HG, Nesbakken A, Kallioniemi O, Dienstmann R, Lothe RA. Colorectal Cancer Consensus Molecular Subtypes Translated to Preclinical Models Uncover Potentially Targetable Cancer Cell Dependencies. *Clinical Cancer Research*. 2018. 24: 794–806. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1234

Šachlová M. Prekancerózy tlustého střeva. *Klinická onkologie*. 2013, 26: 36-43.

Thanki K, Nichols ME, Gajjar A, Senagore JA, Qiu S, Szabo C, Hellmich MR, Chao C. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *International Biological and Biomedical Journal*. 2017, 3, 105–111. PMID: 28825047

The Council of the European Union (2003/878/EC): Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. *Official Journal of the European Union*. 2003, 16: 34–39.

Trojan S. a kol. *Fyziologie*. Praha: Avicenum, 1987, 564 s. ISBN 80-247-0512-5.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR <https://www.nzip.cz/clanek/140-rakovina-tlusteho-streva-a-konecniku-co-to-je> Národní zdravotnický informační portál [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2023 [cit. 18.12.2023]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz>. ISSN 2695-0340.

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) [6. 3. 2020]. <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>

Vorlíček J., Abrahámová J., Vorlíčková H. a kol. *Klinická onkologie pro sestry*. 2. přepracované a doplněné vydání, Praha: Grada 2012, 168 s. ISBN 978-80-247-3742-3.

Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, Zadnik V, Pellisé M, Esteban L, Kaminski MF, Suchanek S, Ngo O, Májek O, Leja M, Kuipers EJ, Spaander MCW. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019, 68: 1820-1826. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>.

Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, T Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M, Franklin B, Karr B, Thorson A, Lynch HT. Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer*. 1998, 83: 259–266.

White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer*. 2018, 18: 906 DOI<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4786-7>.

Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2010, 31:31–38.

Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, Seifert B, Dusek L. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, 20: 3825–3834. doi:10.3748/wjg.v20.i14.3825.

Zavoral M, Suchánek Š, Závada F, Dušek L, Mužík J, Seifert B, Frič P. Colorectal cancer screening in Europe. *World Journal of Gastroenterology*. 2009, 15: 5907-5915.

Zavoral M, Vojtěchová G, Suchánek Š. Klasifikace kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2013, 7: 172-175.

Zirbes TK, Baldus SE, Moenig SP, Nolden S, Kunze D, Shafizadeh ST, Schneider PM, Thiele J, Hoelscher AH, Dienes HP. Prognostic impact of p21waf1/cip1 in rectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2000, 89: 14–18.

Zoetendal EG, Collier CT, Koike S, Mackie RI, Gaskins HR. Molecular ecological analysis of the gastrointestinal microbiota: a review. *The Journal of Nutrition*. 2004, 134: 465–472.

Zvárová J. a kol.. *Biomedicínská statistika III.: statistické metody v epidemiologii*. 1. vydání. Praha: Karolinum, 2003. 505 s. ISBN 80-246-0765-4.

Internetové zdroje

ASCO, <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages> © 2005-2023 American Society of Clinical Oncology (ASCO)

CDC, 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/leading-causes-of-death.htm>

ČOS, 2023a. <https://www.linkos.cz/slovnicek/tnm-system-tnm-klasifikace>. Česká onkologická společnost, 2023, © 2023 ČOS ČLS JEP | ISSN 2570-8791

ČOS, 2023b. Linkos: Pacient a rodina. Onkologické diagnózy: O karcinomu tenkého střeva [online], [cit. 10. 10. 2019]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15/o->

nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/Česká onkologická společnost, 2023, © 2023 ČOS
ČLS JEP | ISSN 2570-8791.

ÚZIS ČR, 2020. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr
(NOR) [6. 3. 2020]. [http:// www.uzis.cz/registry-nzis/nor](http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor)

ÚZIS ČR, 2023. <https://www.nzip.cz/clanek/140-rakovina-tlusteho-streva-a-konecniku-co-to-je>

WHO, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

Seznam zkratk

APC adenomatous polyposis coli, supresorový gen

ACS American Cancer Society

ASCO American Society of Clinical Oncology

ASR (E) Age Standardized Rate, věkově standardizovaná incidence ,přímá standardizace-
přepočet na evropský standard

ASR (W) Age Standardized Rate neboli věkově standardizovaná incidence - přímá
standardizace přepočet na světový standard

BRAF Gen označovaný jako protoonkogen

CDC Centers for Disease Control and Prevention neboli Středisko pro kontrolu a prevenci
nemocí

CIMP CpG island methylator phenotype neboli fenotyp spojený s hypermetylací cytosin –
guaninových úseků

CIN chromozomální nestabilita

CRC Colorectal cancer neboli kolorektální karcinom

ČOS Česká onkologická společnost

ČR Česká republika

DCC deleted in colorectal cancer, supresorový gen

DNA deoxyribonukleotidová kyselina

IARC The International Agency for Research on Cancer = Mezinárodní agentura pro výzkum
rakoviny

IBALF MU Institut biostatistiky a analýz Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

FAPC Familiární adenomatózní polypóza

FIT Fekální imunochemické testování

gTOKS Guajakový test na okultní krvácení do stolice

HNPCC Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

IARS Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny
iTOKS Imunochemický test na okultní krvácení do stolice
KRAS gen
KRK Kolorektální karcinom
M/I poměr mortalita /incidence
MSI mikrosatelitová nestabilita
NRHZZ Národní registr hrazených zdravotních služeb
RER replication error
TNM Tumor-uzlina-metastáze
TP53 Tumor protein p53 patří mezi důležité tumor supresorové geny
NOR Národní onkologický registr
TOKS Test na okultní krvácení do stolice
ÚZIS Ústav zdravotnických informací a statistiky
VB Velká Británie
WHO Světová Zdravotnická Organizace

Seznam tabulek

Tabulka 1 Nejčastější příčiny úmrtí v roce 2020	6
Tabulka 2 Přehled TNM klasifikace	14

Seznam obrázků

obrázek 1 Anatomie tlustého střeva.....	8
obrázek 2 Vogelsteinův model kancerogeneze KRK.....	12
obrázek 3 Incidence nádorů tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání obě pohlaví	21
obrázek 4 Mortalita nádorů tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání	23
obrázek 5 Poměr mortalita incidence u nádorů tlustého střeva a konečníku-celá populace	24
obrázek 6 Prevalence (žijící pacienti do 5 let od diagnózy) nádoru tlustého střeva a konečníku v mezinárodním srovnání-obě pohlaví	25
obrázek 7 Kumulativní riziko vzniku nádoru tlustého střeva a konečníku do 75 let věku v mezinárodním srovnání-obě pohlaví	26
obrázek 8 Incidence a mortalita C18-C20 (ASR-W) obě pohlaví.....	28
obrázek 9 Incidence a mortalita obě pohlaví (C18-C20 (ASR-E 2013) obě pohlaví.....	28
obrázek 10 Prevalence C18 C20 obě pohlaví.....	29
obrázek 11 Podíl klinických stádií C18-C20 obě pohlaví	30
obrázek 12 Věková struktura pacientů s C18-C20 obě pohlaví	31
obrázek 13 Věkově specifická incidence obě pohlaví.....	31
obrázek 14 Pokrytí cílové populace screeningem v intervalu v čase	37
obrázek 15 Pokrytí cílové populace dle věku a pohlaví v r. 2021	37

obrázek 16 Pokrytí cílové populace screeningem v doporučeném intervalu v r.2021	38
obrázek 17 Počet provedených screeningových TOKS v letech 2020 a 2021 vs. 2019.....	39
obrázek 18 Počet provedených screeningových kolonoskopií 2020 a 2021 vs. 2019.....	39
obrázek 19 Čekací doba na kolonoskopii po TOKS v regionech r. 2021	40
obrázek 20 Čekací doba na kolonoskopii po TOKS+	40