

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Lékařská fakulta

Lokální výkony u tumoru rekta a diagnostika komplikací

Doktorská disertační práce

MUDr. Tomáš Řezáč

Olomouc

2020

Doktorand: MUDr. Tomáš Řezáč

Doktorský studijní program: Chirurgie

Školící pracoviště: I. chirurgická klinika Lékařské fakulty Univerzity
Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc
Přednosta prof. MUDr. Čestmír Neoral, CSc.

Školitel: MUDr. Pavel Zbořil, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem tuto práci vykonal samostatně a uvedl veškerou použitou literaturu.

Projekt byl realizován na pracovištích I. chirurgické kliniky LF UP a FN Olomouc ve spolupráci s Ústavem lékařské biofyziky LF UP a FN Olomouc a pod odborným vedením MUDr. Pavla Zbořila, Ph.D.

Poděkování

Rád bych poděkoval všem kolegům, kteří mají podíl na vzniku této práce. Hlavní poděkování patří mému školiteli MUDr. Pavlu Zbořilovi, Ph.D. za jeho podněty, cenné rady, všeobecné znalosti a bohaté zkušenosti. Za přístup, odborné vedení a víru v mé pracovní a vědecké schopnosti a odhodlání. Dále děkuji MUDr. Martinu Staškovi, Ph.D. za přátelskou podporu, pomoc v záležitostech vědy a trpělivost při korekcích publikací. Dále patří můj velký dík i vedení I. chirurgické kliniky za podporu a motivaci při psaní této práce.

Děkuji svým rodičům a prarodičům za všechnu jejich sílu, trpělivost, obětu, lásku a životní postoje které mi vštěpili, díky čemuž jsem se hrdě dostal tam, kde jsem. Nikdy Vám to nezapomenu.

Dále děkuji mé úžasné přítelkyni Nikolce za podporu, lásku a starostlivost. Za to, že si mi ukázala, že život se dá žít, a ne jenom přežít. Za to, že si. Děkuji.

A v neposlední řadě patří dík i mým krásným dětem. Děkuji Alžbětko, Adélko, Marečku a Viktoro. Jsem rád, že Vás mám.

Motto Talmud

„Když někdo zachrání jediný život, je to, jako by zachránil celý svět; když někdo zničí jediný život, je to, jako by zničil celý svět“

Obsah

1. Úvod
2. Historie chirurgické léčby karcinomu rektu
3. Patofyziologie kolorektálního karcinomu (KRK)
 - 3.1 Patogeneze
 - 3.1.1 CIN – chromozomová instabilita
 - 3.1.2 MSI – mikrosatelitová instabilita
 - 3.1.3 CIMP – metylace CpG ostrůvku
 - 3.2 Genetické změny
 - 3.2.1 Mutace v tumor supresorových genech
 - 3.2.1.1 APC gen
 - 3.2.1.2 TP53 gen
 - 3.2.2 Mutace v onkogenech
 - 3.2.2.1 KRAS
 - 3.2.2.2 BRAF
 - 3.2.2.3 PIK3CA gen
 - 3.2.3 Mutace receptoru pro růstový faktor
4. Formy kolorektálního karcinomu
 - 4.1 Sporadický
 - 4.2 Hereditární
 - 4.2.1 Familiární adenomatózní polypóza – FAP
 - 4.2.2 Atenuovaná FAP – aFAP
 - 4.2.3 MUTYH/MYH asociovaná polypóza
 - 4.2.4 Hamartogenní polypózní syndromy
 - 4.2.4.1 Peutz-Jeghers syndrom – PJS
 - 4.2.4.2 Juvenilní polypózní syndrom – JPS
 - 4.2.4.3 Cowdenův syndrom
 - 4.2.4.4 Serátní polypózní syndrom
 - 4.2.4.5 Hereditární nepolypózní formy KRK (HNPCC, Lynchův syndrom)
 - 4.2.4.5.1 Kritéria Amsterdam II
 - 4.2.4.5.2 Bethesda kritéria

5. Epidemiologie

5.1 Obecná epidemiologie

5.1.1 Exogenní faktory

5.1.1.1 Kouření

5.1.1.2 BMI

5.1.1.3 Alkohol

5.1.1.4 Vitamíny

5.1.1.5 Minerály

5.1.1.6 Káva

5.1.1.7 Zelený čaj

5.1.1.8 Léčivé rostliny

5.1.1.9 Probiotika

5.1.2 Endogenní faktory

5.1.2.1 Genetické

5.1.2.2 Nespecifické střevní záněty

6. Klasifikace

6.1 Histopatologie

6.1.1 Makroskopicky vzhled

6.1.2 Mikroskopický vzhled

6.1.2.1 Mucinózní adenokarcinom

6.1.2.2 Adenokarcinom z buněk tvaru pečetního prstenu

6.1.2.3 Medulární karcinom

6.1.3 Grade – stupeň diferenciacie

6.1.4 Staging tumoru

6.1.4.1 TNM klasifikace (8. edice)

6.1.4.2 Stádia nemoci

7. Diagnostika kolorektálního karcinomu

7.1 Symptomatologie

7.2 Screening

7.3 Klinické vyšetření

7.4 Laboratorní vyšetření

7.4.1 Karcinoembrionální antigen CEA

- 7.4.2 Cirkulující nádorové buňky
- 7.5 Endoskopické metody
- 7.6 Zobrazovací metody
 - 7.6.1 Baryové vyšetření tračníku
 - 7.6.2 Ultrazvukové vyšetření
 - 7.6.3 CT vyšetření
 - 7.6.4 Magnetická rezonance
 - 7.6.5 PET CT vyšetření
- 8. Léčba
 - 8.1 Léčba endoskopická
 - 8.2 Léčba chirurgická – kolon
 - 8.2.1 Segmentální resekce
 - 8.2.2 Subtotální kolektomie
 - 8.2.3 Laparoskopie
 - 8.3 Léčba chirurgická – rektum
 - 8.4 Kombinované resekční výkony – tračník
 - 8.5 Lokální resekční výkony – rektum
 - 8.6 Léčba onkologická
 - 8.6.1 Kolon
 - 8.6.1.1 Chemoterapie
 - 8.6.1.2 Radioterapie
 - 8.6.2 Rektum
 - 8.6.2.1 Neoadjuvance
 - 8.6.2.2 Adjuvance
 - 8.7 Stádium IV metastatické onemocnění/nemoc
 - 8.8 Léčba paliativní
 - 8.8.1 Onkologická
 - 8.8.2 Chirurgická
 - 8.8.3 Endoskopická
 - 8.9 Resumé strategie léčby podle stádií
- 9. Dispenzarizace
- 10. Komplikace a jejich léčba

- 10.1 Komplikace kolorektálního karcinomu předléčebné
 - 10.1.1 Obstrukce
 - 10.1.2 Perforace
 - 10.1.3 Krvácení
- 10.2 Komplikace kolorektálního karcinomu – způsobené léčbou
 - 10.2.1 Chirurgické komplikace
 - 10.2.1.1 Leak anastomózy
 - 10.2.1.2 Rektovaginální píštěl
 - 10.2.1.3 Krvácení z anastomózy.
 - 10.2.1.4 Stenóza anastomózy.
 - 10.2.1.5 Syndrom krátkého střeva
 - 10.2.2 Komplikace onkologické léčby
 - 10.2.2.1 Chemoterapie
 - 10.2.2.2 Radioterapie
 - 10.2.2.2.1 Poradiační komplikace časné
 - 10.2.2.2.2 Poradiační komplikace chronické
- 11. Praktická část práce
 - 11.1 Stanovení komplikací v závislosti na akutnosti výkonu, věku, pohlaví, kouření, body mass indexu (BMI) a přípravě nemocného.
 - 11.2 Stanovení cut off hodnoty CRP v diagnostice pooperačních kolorektálních komplikací.
 - 11.2.1 Diskuse
 - 11.3 Lokální výkony u rektálních neoplázií.
 - 11.3.1 Diskuse
- 12. Závěry
- 13. Souhrn
- 14. Summary
- 15. Literatura
- 16. Přehled publikací a přednášek autora
 - 16.1 Práce související s disertační prací
 - 16.2 Ostatní práce
- 17. Seznam použitých zkratk

1. Úvod

V České republice je ročně nově diagnostikováno přibližně 8000 pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva nebo konečníku, souhrnně označovaným také jako kolorektální karcinom. Ve stejné době na tento nádor přibližně 4500 pacientů zemře [1]. Rakovina tlustého střeva a konečníku je u nás druhým nejčastějším nádorovým onemocněním. Karcinom rekta tvoří asi 1/3 z tohoto počtu. Dle údajů ze SVOD byla v roce 2017 jeho incidence 9,37 na 100 tisíc obyvatel a mortalita 4,28 na 100 tisíc obyvatel [2]. Česká populace patří v mezinárodním měřítku mezi nadprůměrně zatížené tímto onemocněním, a to především u mužů. V incidenci si stojí česká populace mužů ve světě na 19. místě a v Evropě na 14. místě, u žen obsazujeme světové 28. – 29. místo a v Evropě 18. – 19. nejvyšší pozici. Státy střední a západní Evropy vykazují dlouhodobě celosvětově nejvyšší hodnoty incidence i mortality tohoto onemocnění: Česká republika aktuálně vykazuje 15. nejvyšší hodnotu incidence, nejvíce zatížené jsou populace Maďarska, Slovenska a Norska [3]. Léčba samotného karcinomu rekta je ale mnohem náročnější než léčba rakoviny tlustého střeva, jednak díky jeho anatomickým poměrům s nutností tumor specifické mezorektální excize. Dále pak díky jeho záludnosti v diagnostice, kdy může svými symptomy imitovat hemoroidální obtíže a v neposlední řadě komplikacemi, které mohou negativně ovlivnit funkce anorekta. Zachování kontinence a funkčního svěračového aparátu s přijatelnou kvalitou života je každodenní výzvou chirurga věnujícího se rektální problematice.

2. Historie chirurgické léčby karcinomu rekta

Léčba benigních onemocnění konečníku je známa po celá staletí. Již v egyptských papyrusech ze 17 století před naším letopočtem nacházíme zmínku o 33 medikamentech ve formě mastí, čípku nebo nálevu převážně na tukové bázi používané k léčbě pruritu, hemoroidů nebo rektálního prolapsu. V Řecku, i když o několik století později, Hippokrates (460-377 př.n.l.) ve svých pracích „Fistula“ a „Hemoroidy“ detailně popisuje chirurgickou léčbu těchto patologií. Nádory, jestli byli rozpoznány, byly považované za nevléčitelné [4]. Tento stav přetrvával až do 18 století. První zásluha v chirurgické léčbě karcinomu rekta je připsána Jeanu Fagetovi z Francie, který ve víře, že ošetřuje ischiorektální absces provedl resekci pro perforovaný tumor. Nemocný s neovladatelným „sakračním anem“ pooperační průběh nepřežil. Psal se rok 1739. O několik let později (1776) vyvedl Henry Pillore z Rouen první kolostomii pro skirhotický karcinom. Nemocný tento výkon rovněž nepřežil.

První úspěšná operace byla provedena v roce 1826 LisFrancem. V dalších sedmi letech provedl 9 podobných operací z toho 5 bylo považovaných za úspěšné. V éře před rozvojem anestézie a pravidel asepse byl jakýkoli zásah do dutiny břišní smrtelný proto LisFranc zvolil perineální přístup a limitovaně amputoval část rekta uloženou extraperitoneálně, vše bez anestézie nebo hemostázy a za plného vědomí nemocného. Stejně jak primitivní byla technika, tak nelichotivé byli i výsledky. Nemocní umírali na sepsi nebo krvácivé komplikace. Úspěšnost výkonu byla podmíněná propuštěním nemocného do domácí péče [5].

Zavedení anestézie a pravidel asepse umožnilo provést operace předtím nepředstavitelné. Stejněho postupu jako LisFrank použil Bilroth, v rozmezí let 1860-1872 provedl 45 excizi rekta. Rok poté Aristide Verneuil modifikoval tento přístup resekci kostrční kosti, čímž dosáhl lepší přístup a umožnil radikálnější výkon. V roce 1874 Kocher aby zabránil kontaminaci operačního pole uzavřel rektum a po sacrectomii byl schopen provést resekci rekta a anastomózu střeva s anem. Během této éry Paul Kraske přišel s vlastní technikou. Po vytvoření kolostomie provedl incizi středem sacra až k anu. Exartikuloval levou část kosti křížové a sakrální, aby si uvolnil rektum ze závěsů. Následně provedl resekci tumoru s půl palcovým okrajem (cca 1cm) a rekonstrukci podobnou Kocherově. V případě, že anastomóza nebyla možná provedl sakrální kolostomii. Techniku prezentoval v roce 1885 na kongrese německé chirurgické společnosti kde se setkala s velkým ohlasem. Tento sakrální přístup byl v Evropě posléze dlouho preferován. Velkou nevýhodou byla ale špatná dostupnost nepřirozeného vyústění střeva a tím i ustavičný problém s nekontrolovatelným odchodem stolice a plynů [6].

Polovina 19 století přinesla další množství nových operačních postupů. Billrothův žák Carl Gussenbauer provedl první abdominální resekci rekta s intraperitoneálním uzávěrem pahýlu. J. Hochenegg zas průvlakovou operaci s rektoanální anastomózou. A.T. Norton konstruoval anastomózu transvaginálně.

V roce 1884 byl učiněn první pokus o kombinovaný abdominoperineální přístup. Zásluhy přináležejí Vincentovi Czernymu, vzhledem k tomu, že nebyl schopen odstranit tumor transsakrálně otočil nemocného na záda a výkon dokončil abdominálně. Nemocný bohužel nepřežil.

V roce 1900 Vogel provedl analýzu 1500 nemocných nejlepších tehdejších chirurgů mezi kterými nechyběl Kraske, Kocher, Billroth, Czerný ani Allingham. Mortalita byla 20,9 % a

rekurence 80 %. Kronlein ve stejném roku na menším souborů pacientů (881) udává operační mortalitu 19,4 % a tři leté přežívání 14,8 %. Rekurence byla považována za zásadní a prakticky nevyhnutelný problém. V této problematice přinesla značné zlepšení Milesova práce. Anglický chirurg sir William Ernest Miles pozoroval ve vlastním souboru vysokou míru rekurence, a to dokonce velice časně. Z 57 perineálních resekcí bylo 54 tedy 95 % recidiv s naprostou většinou do 6 měsíců. Během posmrtných pitevních resekcí potvrdil nutnost radikálnějších disekcí a popsal cestu šíření nádoru lymfatickými cestami – horní, laterální a dolní – přičemž za nejdůležitější považoval horní. Dále vyjádřil potřebu anatomicky správné en-bloc resekce rekta s přilehlou lymfatickou tkání. Jeho radikální abdominoperineální resekce měla sice vysokou mortalitu, 5 z 12 nemocných ale u zbytku přeživších nebyla prokázána rekurence ani po roku sledování. Výsledky publikoval v roce 1908 v časopisu Lancet [7]. Metoda měla své odpůrce i zastánce. Odpůrci tvrdili, že není možné její širší využití vzhledem k vysoké rizikovosti, a to minimálně do doby, než dojde ke zlepšení v anestézii a převodu krevních derivátů [8,9]. Zastánci se snažili minimalizovat komplikace. William Mayo ji prováděl dvoudobě. V první době provedl kolostomii a mobilizaci rekta, týdně poté perineální resekci ve snaze minimalizovat krevní ztráty. Značné zlepšení přišlo ale až po druhé světové válce, s rozvojem anestézie a krevních transfuzí. Sir Miles dosáhl redukcí mortality z 36 na 9 % a rekurenci snížil na 29,5 % čímž docílil, aby se abdominoperineální resekce neboli amputace rekta stala standardem v léčbě rakoviny konečníku [10,8].

Dalším milníkem ve vývoji jsou sfinkter zachovné operace. I když Milesova operace měla dobré onkologické výsledky, mnozí ji považovali za příliš radikální s významnými doprovázejícími komplikacemi. Jednak se jednalo o močopohlavní dysfunkce jednak o přítomnost permanentní stomie a z toho plynoucí psychické a sociální obtíže nemocného. Nesmíme zapomenout, že stomické pomůcky byly v zárodcích, až do 60. let minulého století se stomie ošetřovala pouhým překrýváním plenou či buničitou vatou a prvními pomůckami byly v podstatě různě upevněné kovové nebo kožené jímače obsahu. Až později je nahradily jímký gumové. Jejich nespolehlivost způsobovala nositeli velký diskomfort a díky propouštění střevního obsahu a zápachu ho prakticky vyřazovala z normálního života. V českých a slovenských zemích byla abdominoperineální amputace podle Milese zmiňována hlavně Čárským [11].

Cuthbert Dukes (mimořadně stejný Dukes který zavedl Dukesovou klasifikaci kolorektálních tumorů) demonstroval nadhodnocený Milesův důraz na laterální a zejména kaudální šíření tumoru. Svou prací zjistil, že naprostá většina pozitivních lymfatických uzlin se nachází laterálně a zejména proximálně od původního tumoru. V roce 1951 stanovil distální resekční okraj 5 cm pod tumorem. Vycházel ze zjištění, že z 1500 preparátů bylo distální šíření zjištěno v 6,5 % a jenom 2 % tumoru se šířilo o více jak 2 cm [12]. Následně Pollett a Nichols zkoumáním 334 preparátů s resekčním okrajem menším jak 2 cm, rovným 2-5 cm a větším jak 5 cm identifikovali 23 lokálních rekurenci, které ale byli rovnoměrně rozloženy ve všech třech skupinách. Potvrdili tak domněnku, že 2 cm distální resekční okraj je dostatečný a negativně neovlivňuje přežití ani rekurenci nemocných [13]. Vysvitla naděje na sfinkter zachovné výkony.

V roce 1948 Claude Dixon z americké Mayo Clinic prezentoval přední resekci rekta, sice jako dvoudobou operaci ale s velice zajímavými výsledky. U 426 nemocných dosáhl 2,6 % mortality a 64 % 5leté přežívání [14]. Změnil náhled na operační taktiku z amputačních na sfinkter zachovné výkony. Přední resekce se rovněž stala standardem pro tumory horní a střední třetiny rekta. Alan Parks je spojen s kontinuálními rektálními resekce. V roce 1982 publikoval práci na téma koloanálních anastomóz, umožňujících nízké rektální resekce s obnovením střevní kontinuity bez nutnosti permanentního stoma se stejnými výsledky jako v případě Milesově amputace u srovnatelně uložených tumorů. Výkon byl mnohými z obavy o leak anastomózy a rozvoj pánevní sepse zejména u nemocných po ozáření doplněn protektivní ileostomií. Obrovský vliv na zvýšení počtu kontinentních operací neboli jinak řečeno na snížení počtu pacientů s nutností trvalé kolostomie, mělo především zavedení staplerové techniky do běžné praxe v 70tych letech minulého století [15]. První stapler byl zkonstruován v Sovětském svazu v roce 1950 a byl určen ke střevním a cévním anastomózám. Do USA se dostal díky Markovi M. Ravitchovi, americkému chirurgovi, který se zúčastnil chirurgické konference v Sovětském svazu a přivezl vzorek do USA. United states surgical corporation, dnešní Covidien se vynálezu ujal a od roku 1964 jej prodával pod vlastní značkou Auto Suture. Další rozvoj nastal až kolem roku 1970 s nástupem dalších firem na trh.

Problémem ale zůstávala lokální rekurence. Pánevní disekce byly nedostatečné a více jak čtvrtina preparátů měla pozitivní cirkumferenční resekční okraj, který vedl až k 85 %

rekurenci. Významným pokrokem byla Healdsova totální mezorektální excize popsána v roce 1980. Vycházel z embryonálního vývoje a prováděl resekci rekta spolu s mezorektem až na levatorové svalstvo. Snížil počet pozitivních cirkumferenčních resekčních okrajů a dosáhl vůbec nejnižší a to 3,6 % rekurenci (5letá 3 %, 10letá 4 %) Disease free interval byl rovněž impozantní – 5let 80 % a 10let 78 % [16]. Potvrdil navzdory Milesovým tvrzením, že karcinom rekta je supralevatorová záležitost a nadobro odsunul amputaci rekta v chirurgické léčbě do ústraní. Tato zůstala jenom pro hrstku nemocných s tumorózním postižením svěračů bez naděje na kontinentní operaci.

Jak se snižovala rekurence a prodlužoval disease free interval dostávala se do popředí otázka kvality života. Novými resekčními technikami, které identifikovali a zachovávali hypogastrické nervy, hypogastrický plexus a pánevní splachnické nervy došlo k snížení urogenitálních dysfunkcí z 50 % na 10 %. Zásahu na tom mají zejména japonští chirurgové Dr. Tsuchiya, Hojo, and Moriya [17].

Zároveň dochází i k rozvoji méně invazivních technik pro tumory benigní nebo tumory nižšího stádia, jedná se o Buessem zavedenou transanální endoskopickou mikrochirurgii, ve zkratce TEM (1984) nebo endoskopické mukózní (EMR), submukózní (ESD) nebo full thickness resekce (FTR). Nesmíme opomenout ani význam laparoskopie nebo robotické operativy. Nicméně principy a zásady radikality dané Healdsem se nemění.

3. Patofyziologie kolorektálního karcinomu (KRK)

3.1 Patogeneze

Kolorektální karcinom vzniká postupnou akumulací genetických a epigenetických změn, které vedou k proměně normální sliznice tlustého střeva v nádorovou tkáň. Nejčastěji se jedná o strukturální a početné změny chromozomů označované jako chromozomová instabilita (CIN), dále pak zvyšování počtu mikrosatelitů tedy opakujících se sekvencí DNA označovaných jako mikrosatelitová instabilita (MSI) a nakonec odchylná hypermetilace promotorových oblastí genů, CpG island methylator phenotype (CIMP) [18]. Přičemž přítomnost CIN vylučuje přítomnost MSI a naopak.

3.1.1 CIN – chromozomová instabilita

Jedná se o nejčastější formu genomové instability, souvisí se vznikem CRC až v 85 % případu [18]. Typický je nadbytek či ztráta celých chromozomů nebo jejich mnohočetné strukturální odchylky. Zejména jsou takhle postiženy oblasti onkogenu a tumor supresorových genů APC, KRAS a TP53.

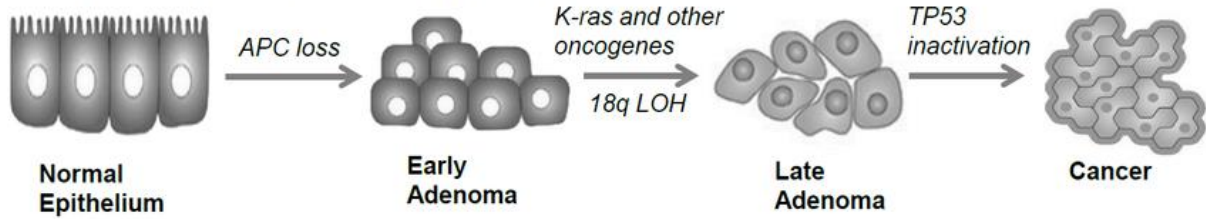
3.1.2 MSI – mikrosatelitová instabilita

Mikrosatelity jsou krátké sekvence nukleotidů nacházející se v celém genomu, které jsou náchylné k chybám vznikajícím během replikace. Kontrolním mechanismem je DNA mismatch repair systém. Selháním tohoto systému dochází tedy ke vzniku MSI. MSI je spojena jak s hereditární, tak i sporadickou formou CRC (15 %). Můžeme je rozdělit na MSI-high (instabilita ve více než dvou mikrosatelitech) a MSI – low tumory (instabilita v jednom mikrosatelitu). Pacienti bývají mladšího věku a mají lepší celkové přežití než ostatní formy KKK i když histologicky se jedná o převážně nízce diferencované karcinomy s horší odpovědí na 5-fluoruracil [19].

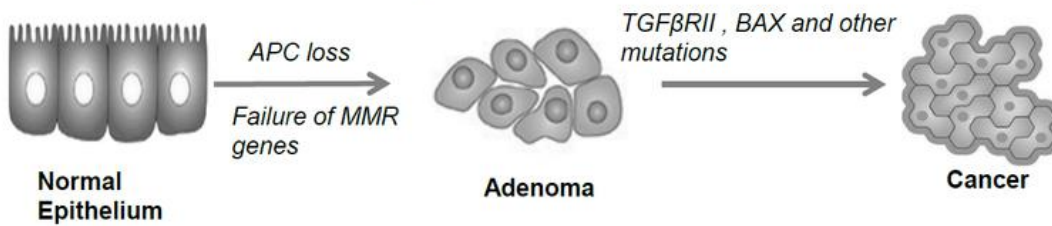
3.1.3 CIMP – metylace CpG ostrůvku

Změna, která vede k ovlivnění promotorové oblasti genu a snižuje jeho expresi. Nádory bývají spojené s BRAF mutací a MSI. Častěji se vyskytují u kuřáku, starších nemocných a žen. Histologicky se jedná o nízce diferencované karcinomy, které vycházejí ze serátních adenomů pravého tračníku. CIMP je příčinou 15-20 % KKK.

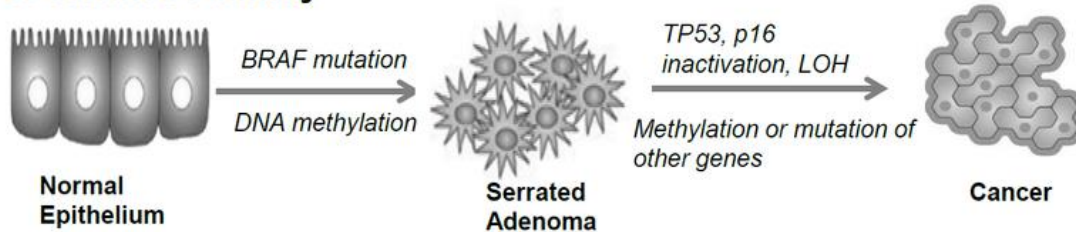
A. Chromosomal Instability (CIN) Pathway



B. Microsatellite Instability (MSI) Pathway



C. Serrated Pathway

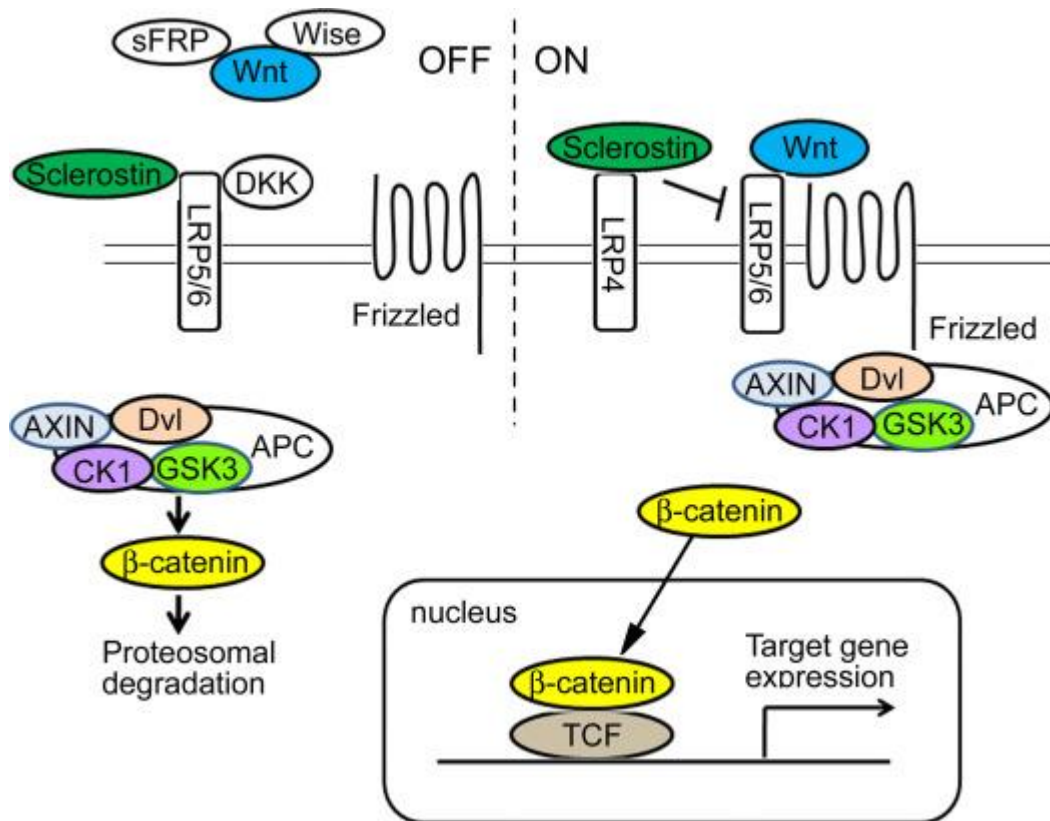


www.researchgate.net

3.2 Genetické změny

3.2.1 Mutace v tumor supresorových genech

3.2.1.1 APC gen – hraje roli v řízení buněčného cyklu. Jeho mutace způsobuje nekontrolovatelný růst a proliferaci buňky a zároveň i indukci apoptózy, a to díky snížení degradace β-kateninu. Podílí se jednak na vzniku sporadického KRK a jednak hereditárního KRK zejména FAP [20].



www.sciencedirect.com

3.2.1.2 TP53 gen – nejčastěji postižený gen mnoha nádorových onemocnění (50 %).

Koordinuje opravu DNA a pokud ji nejde opravit indukuje apoptózu buňky [21]. Nemocní s mutaci tohoto genu více profitují z chemoterapie.

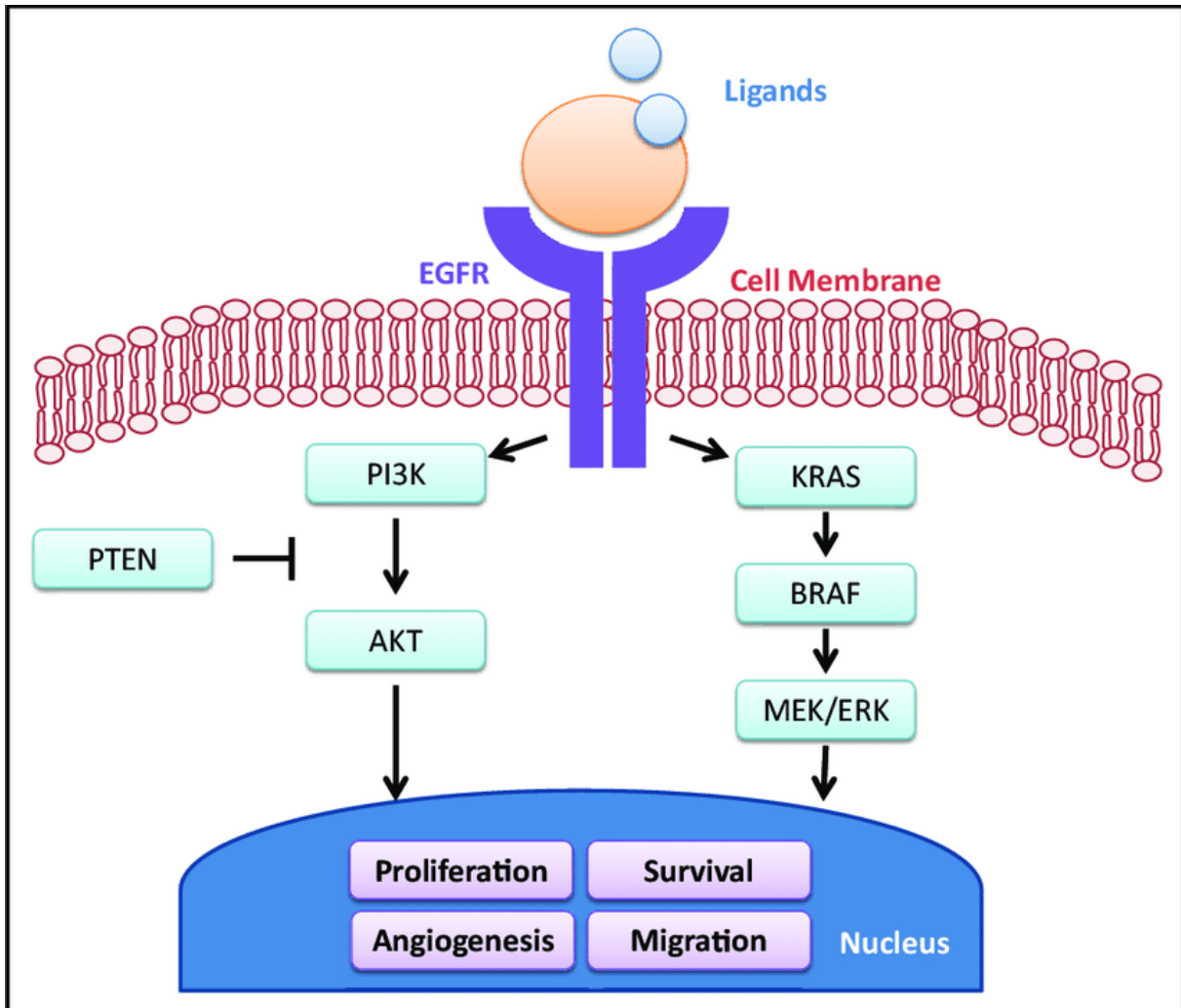
3.2.2 Mutace v onkogenech

3.2.2.1 KRAS – protoonkogen, který je mutován ve 30-60 % sporadického KRC [22], je stimulován přes EGFR receptor, který je během kancerogeneze více exprimován. Přítomnost KRAS mutace je důležitá pro léčbu monoklonálními protilátkami proti EGFR.

3.2.2.2 BRAF – protoonkogén, reguluje růst buňky. Stejně jako KRAS má horší odpověď na léčbu monoklonálními protilátkami proti EGFR, protože mutují i přes inaktivaci EGFR receptoru a stimulují růst buňky.

3.2.2.3 PIK3CA gen – jeho mutace způsobí aktivaci signální PI3K dráhy, přičemž vede k útlumu apoptózy. Díky aktivaci této signální dráhy nemusí být léčba monoklonálními protilátkami 100% úspěšná ani v případě nepřítomnosti KRAS a BRAF mutace. Na snížení

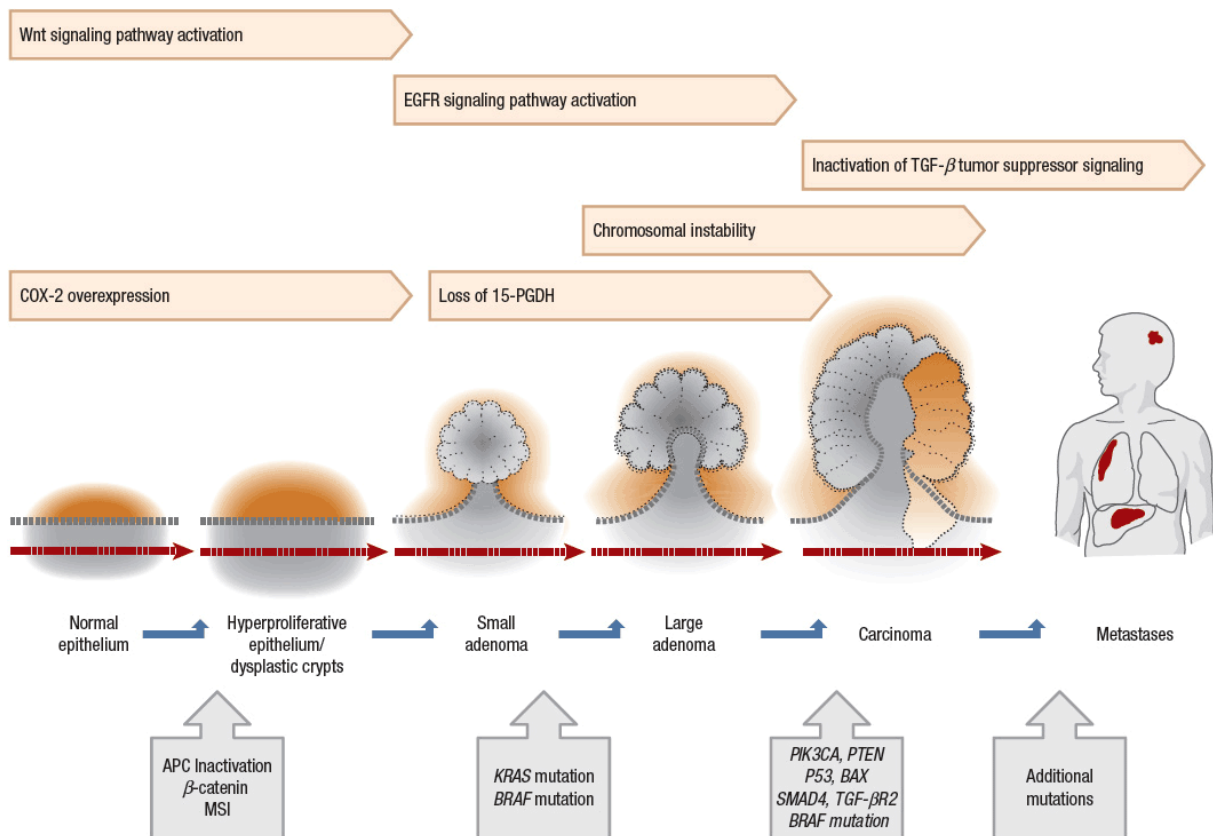
aktivity této dráhy se podílí protein PTEN. Jeho mutací dochází ke ztrátě této funkce a tím pádem k horší odpovědi na biologickou léčbu a horšímu celkovému přežívání nemocného.



KRAS signální dráha www.researchgate.com

3.2.3 Mutace receptoru pro růstový faktor – známé jsou 3 formy ale nejčastější je TGF- β RII, způsobí inhibici apoptózy a vede k proměně, při které epitelové buňky ztrácejí buněčnou adhesi, stávají se z nich mezenchymální zárodečné buňky s možností diferenciace. Toto má za následek metastázování KRK.

Další geny, které se můžou podílet na patogenezi KRK jsou DCC nebo SMAD gen. Obecně i VEGF gen stimuluje angiogenezi a vaskulogenezi.

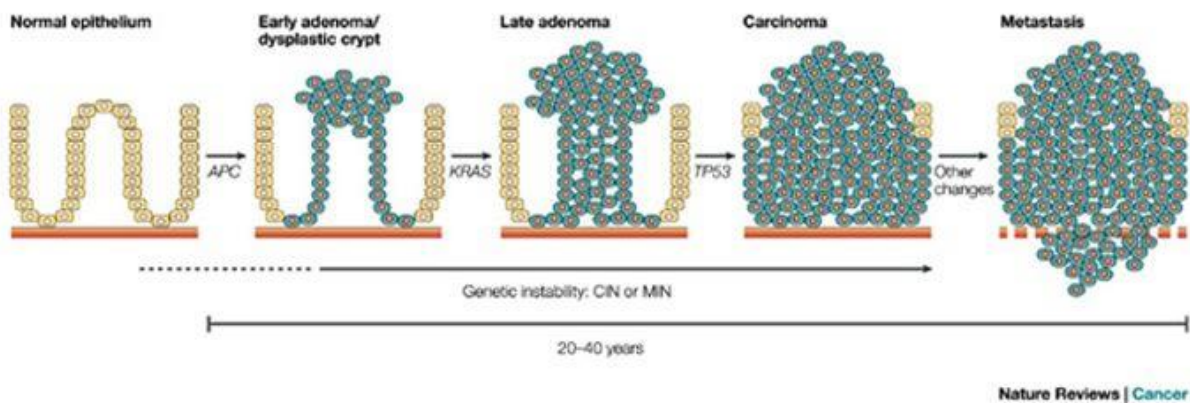


www.basicmedicalkey.com

4. Formy kolorektálního karcinomu

4.1 Sporadický

Přibližně 90 % nádoru tlustého střeva je sporadických. Vznikají postupnou akumulací mutací v rozmezí 10-15 let. Tento proces je znám také jako adenom – karcinom sekvence a poprvé byl popsán Fearonem a Vogelsteinem v roce 1990 [23]. Jedná se o nejčastější cestu. Další možnost je vznik primárně na podkladě nově vzniklé mutace v genu TP53 nebo u serátních adenomů v genech KRAS a BRAF. Další možností je vznik karcinomu v zánětlivém terénu. U Crohnové nemoci je riziko až 7x vyšší než u zdravé populace. Stejně tak je vyšší míra rizika i u idiopatické proktokolitidy.



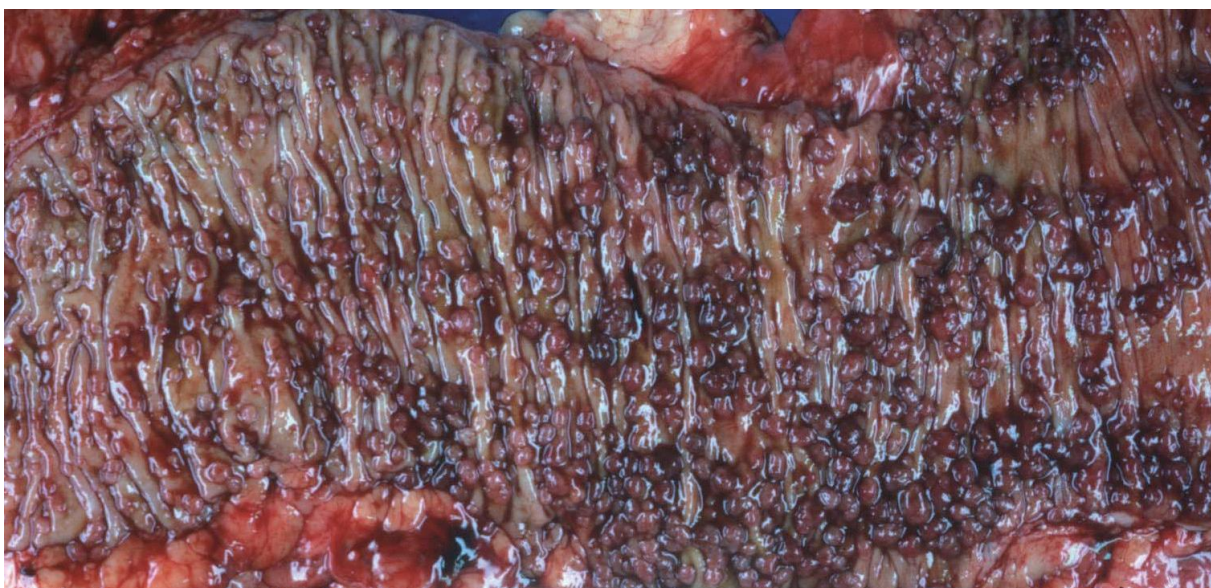
www.nature.com

4.2 Hereditární

Hereditární formy vznikají na podkladě zděděné mutace.

4.2.1 Familiární adenomatózní polypóza – FAP

Jedná se o vrozenou mutaci v APC genu tvořící 1 % ze všech KRK. Je popsáno více jak 1000 mutací tohoto genu. FAP je charakterizována výskytem velkého počtu polypů zejména v druhé dekádě života vedoucí ke 100 % vzniku KRK do 40 let věku nemocného. V 10 % je postižen i žaludek. Součástí syndromu jsou i kožní léze a extraintestinální nádory (štítná žláza, žlučové cesty, játra a CNS) dále pak to je vznik osteomů, zubních anomálií a kongenitální hypertrofie [24].



Makroskopický obraz FAP

4.2.2 Atenuovaná FAP – aFAP

Méně agresivní forma FAP vyznačující se menším počtem polypů (zejména v proximálním kolon), pozdějším výskytem a nižším rizikem vzniku KRK [25].

Hlavním cílem léčby u nemocných s FAP je prevence vzniku nádoru a zachování dobré kvality života. Již od 16. téhož roku života je doporučovaná kolonoskopie v ročních intervalech s odstraněním všech dostupných polypů, kolem 20. roku preventivní kolektomie z důvodu vysoké incidence polypů a rizika vzniku KRK. Nutná je i přísná dispenzarizace pro možnost vzniků polypů/nádorů ve zbylém gastrointestinálním traktu.

4.2.3 MUTYH/MYH asociovaná polypóza

Podskupina nemocných s FAP, aFAP bez významnější rodinné zátěže a bez detekovatelné mutace v APC genu. Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění dané mutací MUTYH genu bez extraintestinálních projevů. Nemocní mají 80 % riziko vzniku kolorektálního karcinomu, 30 % jich má polypy v horním gastrointestinálním traktu, průměrný věk diagnózy je kolem 40-60 let. V případě že je diagnostikována, léčba je stejná jak u FAP [26].

4.2.4 Hamartogenní polypózní syndromy

4.2.4.1 Peutz-Jeghers syndrom – PJS

Vzácné autozomálně dominantní onemocnění charakterizované mnohočetným výskytem hamartogenních polypů především v tenkém střevě velikosti od 0,1 do 5 centimetrů v počtu kolem 20 na segment. Charakteristickým extraintestinálním projevem je hyperpigmentace v ústech, na rukách i nohách vznikající v dětství a přetrvávající do pozdní puberty. Dospělí kromě vzniku KRK mají i vyšší riziko pro další typy nádorů, zejména prsu. Kumulativní celoživotní riziko vzniku karcinomu je až 90 %, kolorektálního 40 %, jedná se o mutaci v tumor supresorovém genu serotonin – threosyn kináza (STK 11) [27]. Výskyt tumoru je nejčastěji mezi 30 a 50. rokem života.

4.2.4.2 Juvenilní polypózní syndrom – JPS

Rovněž autosomálně dominantní onemocnění charakterizované mnohočetným výskytem juvenilních polypů s vyšším rizikem vzniku rakoviny pankreatu.

4.2.4.3 Cowdenův syndrom

Stejně jak PJS i JPS patří do skupiny hamartogenních polypózních syndromu. Přináší vyšší riziko nádoru prsu, štítné žlázy a endometria.

4.2.4.4 Serátní polypózní syndrom

Známý i jako hyperplastický polypózní syndrom, relativně vzácný, charakterizovaný přítomností serátních polypů tračníku. Diagnostika je poněkud složitější, musí být splněné následující kritéria: za prvé: 5 polypů proximálně od sigmoidea, přičemž aspoň 2 velikosti nad 1 cm, za druhé: serátní polyp nad sigmoideem a přímý příbuzný se syndromem a za třetí: přítomnost více jak 20 serátních polypů různé velikosti v různých částech tračníku [28]. Původně se hyperplastické polypy považovali za benigní, toto přetrvávalo až do roku 1996 kdy Torlakovic a Snover demonstrovali histologickou různorodost [29]. Serátní léze mají několik podtypů, které se liší rizikem rozvoje malignity. Podle histologické morfologie se serátní léze dle WHO (2010) klasifikují následujícím způsobem: hyperplastický polyp, sesilní serátní adenom, tradiční serátní adenom.



serátní adenom, H&E barvení, Virtual Slide Library, University of Leeds

4.2.4.5 Hereditární nepolypózní formy KRK (HNPCC, Lynchův syndrom)

Je způsobená mutací v DNA mismatch repair genech. Jedná se o autozomálně dominantní onemocnění charakterizované vyšším rizikem vzniku kolorektálního (80-90 %) a endometriálního karcinomu a nižším rizikem vzniku ovariálního, gastrického, tenkostřevního, hepatobiliárního, kožního karcinomu nebo karcinomu ledvin, ureteru a mozkové tkáně. Je nejčastější formou vrozeného kolorektálního karcinomu (2-3 %) [30]. Na podkladě vrozené genetické mutace, ale karcinom sám o sobě vrozený není. Klinická diagnostika na rozdíl od FAP je obtížná z důvodu rychlé transformace slizniční léze v karcinom. Z tohoto důvodu byla stanovena diagnostická kritéria, při jejichž splnění je vysoké riziko vzniku KRK. Amsterdam I, které byly následně modifikované na Amsterdam II kritéria, protože nezohledňovali výskyt extrakolonického karcinomu. Jelikož současné rodiny jsou málo početné a negativní rodinná anamnéza neumožňuje potvrdit nebo vyloučit HNPCC vznikli ještě Bethesda kritéria. Mikrosatelitová instabilita se najde u 80-90 % nemocných Amsterdam I/II a v 30 % nemocných, kteří splnili Bethesda kritéria. Manifestace tumoru je většinou v 4. decéniu.

4.2.4.5.1 Kritéria Amsterdam II

- U tří a více příbuzných byl diagnostikován kolorektální karcinom, karcinom endometria, karcinom tenkého střeva, karcinom ureteru nebo karcinom pánvičky, žaludku, ovária, mozku, hepatobiliárního traktu, kůže. Nejméně jeden z těchto je příbuzným prvního stupně zbývajících dvou.
- Jsou postiženy nejméně dvě po sobě jdoucí generace.
- Nejméně jeden nemocný s kolorektálním karcinomem byl diagnostikován před 50. rokem.
- Byla vyloučena familiární adenomatózní polypóza.
- Nádor byl histologicky verifikován.

4.2.4.5.2 Bethesda kritéria

Splnění nejméně jednoho z následujících bodů znamená doporučení pro testování nestability mikrosatelitů (MSI):

- Kolorektální karcinom diagnostikován před 50. rokem.
- Přítomnost synchronního nebo metachronního kolorektálního karcinomu nebo jiných nádorů asociovaných s Lynchovým syndromem bez ohledu na věk.
- Histologie karcinomu odpovídající MSI-H před 60. rokem.
- Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta, jehož alespoň jeden příbuzný prvního stupně má nádor asociovaný s Lynchovým syndromem; alespoň jeden nádor se musí objevit před 50. rokem.
- Kolorektální karcinom diagnostikovaný u pacienta, jehož alespoň dva příbuzní prvního nebo druhého stupně mají nádor asociovaný s Lynchovým syndromem; bez ohledu na věk.

5. Epidemiologie

5.1 Obecná epidemiologie

V České republice je ročně nově diagnostikováno 7900–8100 pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva nebo konečníku, souhrnně označovaným také jako kolorektální karcinom. Ve stejné době na tento nádor 4100–4500 pacientů zemře. Jedná se o jedno z nejčastějších onkologických onemocnění, jehož incidence neustále narůstá. Česká populace patří v mezinárodním měřítku mezi nadprůměrně zatížené tímto onemocněním, a to především u mužů. V incidenci ve světě je na 19. místě a v Evropě na 14. místě, u žen je to celosvětově 28.–29. místo a v Evropě 18.–19. místo. Státy střední a západní Evropy vykazují dlouhodobě celosvětově nejvyšší hodnoty incidence i mortality tohoto onemocnění: Česká republika aktuálně vykazuje 15. nejvyšší hodnotu incidence, nejvíce zatížené jsou populace Maďarska, Slovenska a Norska [3].

5.1.1 Exogenní faktory

Jsou ve velké míře ovlivnitelné jedincem. Mezi nejdůležitější patří dieta, která se podílí na vzniku nádoru kolorekta až v 75 %, a to nejenom její nutriční složení ale i způsob úpravy, zpracování, skladování a její celkový energetický příjem (tučná a kaloricky bohatá strava).

Dále má vliv i nezdravý životní styl, kouření, obezita, nedostatečná pohybová aktivita a alkohol. Na druhé straně ale existují potraviny, které obsahují látky s protinádorovým účinkem, pozitivní je aj vysoký obsah vlákniny, který zkrátí transit time a sníží tak dobu expozice patogenu na střevní sliznici.

5.1.1.1 Kouření

druhý nejrizikovější faktor působící negativně na vznik kolorektálního tumoru. Je závislost na pohlaví, délce kouření i množství vykouřených cigaret. Má větší afinitu ke vzniku rakoviny konečníku. Kuřáci mají vyšší riziko mutace APC nebo BRAF genu a vyšší riziko mikrosatelitové instability, nikotin a jeho metabolity prokazatelně indukují růst nádorových buněk a zlepšují jejich migraci co je hlavní příčina úmrtí na nádorové onemocnění [31].

5.1.1.2 BMI

vysoké hodnoty body mass indexu zvyšují riziko vzniku nádoru až dvojnásobně, rovněž obezita zvyšuje incidenci střevních polypů. Předpokládá se spojitost zvýšené nabídky energie pro buňky a její zvýšená replikace a následně i nádorové riziko.

5.1.1.3 Alkohol

působí na buňky epitelu vznikem volných radikálů a inhibicí reparačních enzymů. Předpokládá se, že kombinace alkoholu s kouřením na synergický účinek.

5.1.1.4 Vitamíny

Význam spočívá především v antioxidačních účincích. Nejvíce prospěšné jsou vitamíny A, D, E, B5, B6, B12, C a karotenoidy.

5.1.1.5 Minerály

Minerály mají rovněž protektivní význam. Pro prevenci kolorektálního karcinomu jsou však méně podstatné. Stopové prvky s protinádorovým účinkem jsou selen a zinek.

5.1.1.6 Káva

Protinádorový účinek spočívá v omezení vzniku žlučových kyselin.

5.1.1.7 Zelený čaj

Je zdrojem antioxidantů, polyfenolů, fluoridů a taninů. Obsahuje vitamíny E, C a draslík, hořčík, zinek, železo a fosfor. Pravidelné pití zeleného čaje snižuje riziko vzniku rakoviny kolorekta na polovinu. Doporučené množství je 4-5 šálek denně.

5.1.1.8 Léčivé rostliny

Hroznová jádra obsahují přírodní flavonoidy. Prevence spočívá ve schopnosti upravovat genetická poškození buněk.

Ginkgo biloba je antioxidant, v jehož složení nalezneme bioaktivní flavonoidy a terpeny.

Ženšen potlačuje růst nádorových buněk a zvyšuje obranyschopnost. U pacientů podstupujících chemoterapii zmenšuje úbytek kostní dřeně.

5.1.1.9 Probiotika

Přispívají k snížení počtu hnilobných bakterií ve střevě. Právě tyto jsou považovány za rizikový faktor pro vznik karcinomu kolon. Dále zvyšují imunitní odpověď organismu a umí inhibovat růst nádorových buněk

5.1.2 Endogenní faktory

5.1.2.1 Genetické

viz kapitola hereditární kolorektální karcinom

5.1.2.2 Nespecifické střevní záněty

Kolorektální karcinom je v 10-15 ti % příčinou úmrtí nemocných jak s Crohnovou nemocí, tak ulcerózní kolitidou. Jedná se zároveň o hlavní příčinu úmrtí v této skupině. Etiologie je jasná, chronické a opakované zánětlivé postižení mukózy. Kumulativní riziko v závislosti na délce onemocnění je 2, 8 a 18 % po 10, 20 a 30 ti letech trvání onemocnění [32].

Druhým rizikovým faktorem je rozsah zánětu. Starší studie Ekbomova z počátku devadesátých let ukázala, že s rozsahem zánětu na tlustém střevě se zvyšuje i míra rizika CRC. Při postižení rekta bylo riziko CRC 1,7 a významně se nelišilo od zdravé populace, u jednostranné formy UC bylo riziko 2,8, u difúzního postižení celého tlustého střeva dosahovalo riziko 14,8 [33].

Jedná se o třetí nejčastější příčinu vzniku kolorektálního karcinomu, hned po FAP a HNPCC [34]. Nemocní s ulcerózní kolitidou mají horší celkové přežívání oproti nemocným se sporadickým KRC ve stejném stádiu onemocnění, a to z důvodu horší diferenciacie tumoru, přítomnosti mucinózního karcinomu nebo karcinomu z buněk pečetního prstenu [35].

6. Klasifikace

6.1 Histopatologie

6.1.1 Makroskopicky rozlišujeme polypoidní formu, která vystupuje nad úroveň sliznice a tvoří květákovité formace s dobrým ohraničením. Dále forma ulcerózní neboli miskovitá s exulcerovým středem a zvýšenými okraji a forma skirhotická, infiltruující stěnu rekta.

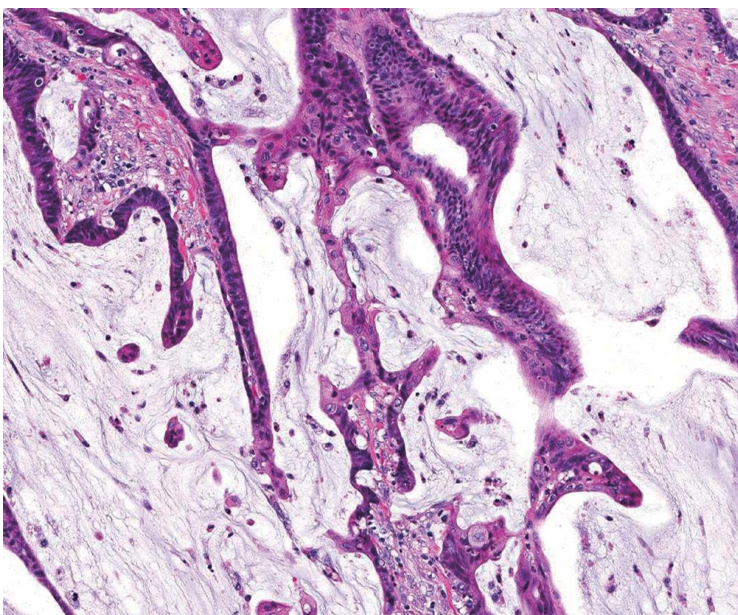
6.1.2 Mikroskopický vzhled.

Více jak 90 % kolorektálního karcinomu tvoří adenokarcinomy vznikající z epiteliálních buněk střevní sliznice. Vzácnější druhy zahrnují mucinózní, karcinom z buněk tvaru pečetiho prstenu, medulární, neuroendokrinní, skvamózní, adenoskvamózní, vřetenovité, mikropapilární a nediferencované karcinomy.

6.1.2.1 Mucinózní adenokarcinom

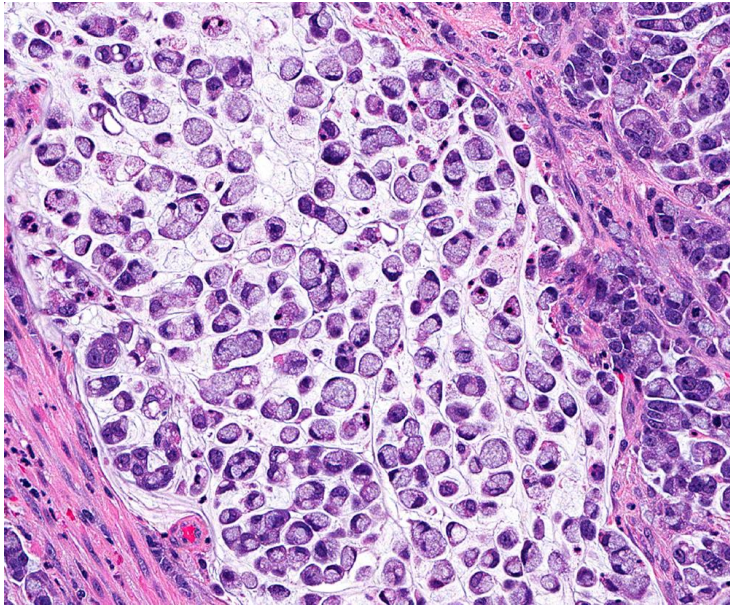
Více jak 50 % tumoru je tvořeno extracelulárním mucinem. Nádory, kde je této složky méně jsou označovány jako adenokarcinomy s mucinózní složkou. Objevují se u nemocných s hereditárním nonpolypózním kolorektálním karcinomem jako MSI-H tumory, a tudíž se chovají jako low grade tumory. Naproti tomu tumory s mikrosatelitovou stabilitou se chovají více agresivně, zejména když jsou diagnostikovány v pozdějším věku [36].

Mucinózní adenokarcinom



6.1.2.2 Adenokarcinom z buněk tvaru pečetního prstenu

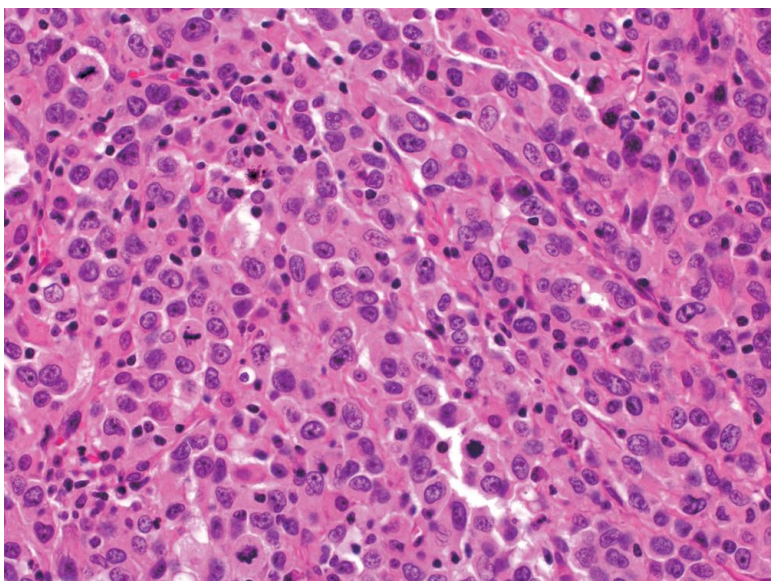
Stejně tak jako mucinósní adenokarcinom musí tumor obsahovat nejméně 50 % buněk vzhledu pečetního prstenu. Jedná se o intracytoplasmatickou mucinósní vakuolu, která vytlačí jádérka na periférii a získává tak vzhled pečetního prstenu. Jsou nízce diferencované (high grade tumor) s horší prognózou oproti konvenčnímu adenokarcinomu i když existují varianty MSI-H a díky tomu se chovají jako low grade tumor [37].



Adenokarcinom z buněk tvaru pečetního prstenu

6.1.2.3 Medulární karcinom

Je extrémně vzácný s výskytem 5-10 případů na 10 000 kolorektálních karcinomů. Je charakterizován pruhy epiteloidních buněk s objemnými vezikulárními jádry, zřetelnými jádérky a hojnou cytoplazmou. Poměrně obvyklá je infiltrace tumoru hojnými lymfocyty. Diferenciace buněk je obvykle špatná, buňky mohou být i nediferencované. Poměrně častý je mikrosatelitový fenotyp MSI-H. Navzdory obvykle špatné diferenciaci je prognóza poměrně dobrá [36].



Medulární adenokarcinom

6.1.3 Grade – stupeň diferenciace

Konvenční adenokarcinom je charakterizován glandulární diferenciací, která je základem pro grading tumoru. U G1 tedy dobře diferencovaného adenokarcinomu je více jak 95 % formovaných žlázek, u středně diferencovaného je to 50-95 % a u nízně diferencovaného méně než 50 % žlázek. V praxi pak povětšinou nacházíme tumor středně diferencovaný (70 %) posléze nízně diferencovaný (20 %) a nakonec dobře diferencovaný (10 %). Třístupňový grading je zatížen poměrně velkým podílem subjektivního hodnocení. Někteří autoři proto doporučují grading pouze se dvěma stupni, který má menší variabilitu hodnocení mezi různými patology, a který by měl mít i lepší výpovědní hodnotu stran prognózy:

1. Low grade adenokarcinom znamená, že glandulární formace tvoří nejméně 50 % tumoru.
2. High grade adenokarcinom znamená, že glandulární formace tvoří méně než 50 % tumoru.

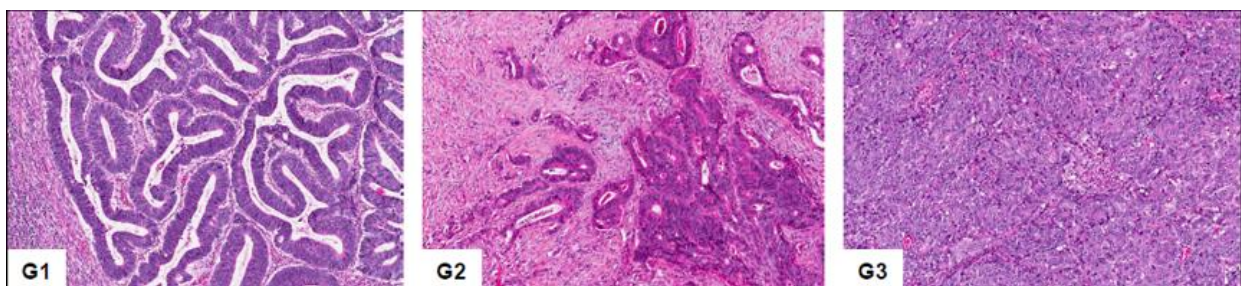
Grading je významný prognostický faktor platící ale jenom pro konvenční adenokarcinom. Některé další tumory s vysokou diferenciací se můžou chovat jako low grade tumor z důvodu přítomnosti MSI [36].

Pro posouzení biologického chování je důležité identifikovat známky invaze. Je třeba posoudit, zda je muscularis mucosae prostoupená nádorem. Invazivní karcinom prorůstá přes tuto vrstvu do submukózy, kde může mít těsný vztah k submukózním cévám.

Další důležitou známkou invazivního chování je desmoplastická reakce, tedy proliferace vaziva indukovaná invazivním růstem nádoru. Je charakteristická proliferací vřetenovitých buněk, které obklopují nádorovou žlázu.

Unikátním a často přítomným charakteristickým rysem kolorektálního karcinomu je nekrotický detrit v lumen nádorových žlázek, označovaný i jako špinavé nekrózy (dirty necrosis). Mohou se objevit i v metastázách, takže představují významné vodítko při určování původu nádorů nejasné etiologie.

V případě kolorektálního karcinomu by měl být jako invazivní karcinom, tedy stádium pT1, označen pouze karcinom s invazí do submukózy. Nádory mají jen malý potenciál zakládat vzdálené metastázy nebo metastázy v lymfatických uzlinách. Proč není přesně známo, předpokládá se, že z důvodu relativně chudé sítě lymfatických cév v této oblasti. Nádor infiltrující muscularis mucosae by se měl podle AJCC Cancer Staging Manual (7. vydání) označovat jako karcinom in situ (pTis), někteří autoři dokonce doporučují označení high grade dysplazie, aby terminologie nevyvolávala dojem potřeby dalšího chirurgického zákroku.



Grade tumoru

6.1.4 Staging tumoru

Staging kolorektálního karcinomu se řídí kritérii TNM klasifikace dle mezinárodní protirakovinné unie – UICC/AJCC – Union Internationale Contre le Cancer/ American Joint Committee on Cancer. Rozlišujeme klasifikaci klinickou, stanovenou předoperačně na základě klinického nálezu a zobrazovacích metod, označovanou písmenem c před zkratkou TNM (cTNM) a dále klasifikaci patologickou, označenou písmenem p (pTNM) stanovenou na základě pooperačního histopatologického vyšetření. Obě klasifikace hrají významnou roli při volbě terapeutické modality a svým způsobem určují i prognózu pacienta. Hodnota T (tumor) je stanovena na základě prorůstání nádoru stěnou tlustého střeva nebo rekta. Hodnota N je dána počtem metastaticky postižených pooperačně odebraných lymfatických uzlin, přičemž standardem by mělo být minimálně 12 uzlin. Hodnotu M určuje přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz. Na základě těchto hodnot jsme schopni určit stadium onemocnění. Tedy shodnou skupinu nemocných s předem daným terapeutickým algoritmem a podobnou prognózou. V současné době je v platnosti 8. edice UICC/AJCC (Union For International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer), která byla zveřejněna v lednu 2017. Oproti 7. edici (2009) došlo ke změnám v M klasifikaci a Stádiu IV.

6.1.4.1 TNM klasifikace (8. edice)

T

Tx primární nádor nelze posoudit

T0 žádné známky primárního nádoru

Tis karcinom in situ

T1 nádor postihuje submukózu

T2 nádor postihuje muscularis propria

T3 nádor postihuje subserózu, neperitonealizované perikolické /perirektální tkáň

T4 nádor přímo postihuje jiné orgány nebo struktury/viscerální peritoneum

T4a nádor prorůstá na viscerální peritoneum

T4b nádor přímo postihuje jiné orgány či struktury

N

NX regionální mízní uzliny nelze posoudit

N0 bez metastáz v regionálních mízních uzlinách

N1 metastázy v 1-3 v regionálních mízních LU

N1a metastáza v 1 regionální uzlině

N1b metastázy ve 2-3 regionálních uzlinách

N1c ložisko/a nádoru (satelity) v subseróze nebo neperitonealizované

perikolické/perirektální tkáni bez metastázy v regionální mízní uzlině

N2 metastázy ve 4 a více regionálních LU

N2a metastázy v 4-6 regionálních uzlinách

N2b metastázy v 7 a více regionálních uzlinách

M

MX nelze hodnotit

M0 nejsou vzdálené metastázy

M1 vzdálené metastázy

M1a metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální mízní uzlina(y),

bez peritoneálních metastáz

M1b metastázy ve více než jednom orgánu

M1c metastázy na peritoneu s nebo bez postižení dalších orgánů

Rozdíl v M (klasifikaci metastáz) KRK oproti minulé edici

M1 – vzdálené metastázy		
	8. edice UICC/AJCC	7. edice UICC/AJCC
M1a	metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální mízní uzlina(y), bez peritoneálních metastáz	metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální mízní uzlina(y),
M1b	metastázy ve více než jednom orgánu	metastázy ve více než jednom orgánu nebo na peritoneu
M1c	metastázy na peritoneu s nebo bez postižení dalších orgánů	

6.1.4.2 Rozdělení do stádií

	T	N	M
Stádium 0	Tis	N0	M0
Stádium I	T1, T2	N0	M0
Stádium II a	T3	N0	M0
Stádium II b	T4a	N0	M0
Stádium II c	T4b	N0	M0
Stádium III a	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stádium III b	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stádium III c	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stádium IV a	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1a
Stádium IV b	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1b
Stádium IV c	Jakékoliv T	Jakékoliv N	M1c

Změna oproti starší klasifikaci spočívá v přidání IV c stádia z důvodu nově vzniklé M1c skupiny metastáz.

Z historického hlediska ještě připomeneme klasifikaci Dukesovou (1932) a její modifikaci dle Astler – Collera (1954)

	Dukes		Astler - Coller
A	Nádor neprorůstá střevní stěnou	A	Nádor ohraničen na sliznici
B	Nádor prorůstá stěnou střeva bez postižení uzlin	B1	Nádor ohraničen svalovou vrstvou, kterou neprorůstá, bez postižení uzlin
		B2	Nádor prorůstá svalovou vrstvou, bez postižení uzlin
C	Postižení lymfatických uzlin	C1	Nádor ohraničen svalovou vrstvou, kterou neprorůstá, postižení uzlin
		C2	Nádor prorůstá svalovou vrstvou, postižení uzlin
D	Vzdálené metastázy	D	Vzdálené metastázy

7. Diagnostika kolorektálního karcinomu

7.1 Symptomatologie

Hlavními symptomy nádoru kolorekta jsou změněné defekační návyky, nemocný má bolesti břicha, křeče, nadýmání, střídání průjmu nebo zácpy, viditelnou příměs krve nebo hlenu v anebo na stolici. Dalšími symptomy jsou anemizace, únava, hubnutí, nechutenství, v pokročilém stádiu i hmatná rezistence přes stěnu břišní. U nádoru uloženého v anu jsou typické tenesmy tedy nutkavé pocity na stolici a pocity nedostatečného vyprázdnění.

Skoro 20 % nádorů se projeví akutním stavem jako obstrukce tlustého střeva. V případě, že dojde k rozšíření tlustého střeva na více jak 10 cm také jeho perforací a zkomplikováním stavu sterkorální peritonitidou, toto ale za podmínky, že je funkční Bauhinská chlopeč, která nepropustí obsah zpět do tenkého střeva. Za zmínku stojí i symptomatologie dle lokalizace tumoru. Tato je daná konzistencí střevního obsahu, na levém tračníku se projeví převážně jako obstrukce, na pravém anémii eventuálně v pokročilejším stádiu hmatnou rezistencí přes stěnu břišní.

7.2 Screening

V roce 2009 zahájilo Ministerstvo zdravotnictví ČR celorepublikový screeningový program zaměřený na včasný záchyt kolorektálního karcinomu. Možnost vyšetřit se má každý asymptomatický jedinec starší 50 let, který ale nesmí splňovat kritéria vysokorizikových skupin, pro které jsou vypracovány jednotlivé dispensární programy, lišící se dle stupně rizika. Screening je založen na pravidelných testech okultního krvácení (TOKS/FOBS) nebo na primární screeningové kolonoskopii. V praxi to znamená, že nemocní nad 50 let věku by měli jednou ročně absolvovat test na okultní krvácení a nemocní nad 55 let věku by měli buď pokračovat v pravidelných testech okultního krvácení, které je doporučováno jednou za dva roky, nebo se mohou rozhodnout pro primární screeningovou kolonoskopii, kterou postačí provést jednou za deset let. Toto platí ale jenom v případě negativního výsledku. V případě positivity TOKS je nutno další došetření, o kterém budeme pojednávat dále.

Test na okultní krvácení do stolice (TOKS), v anglické literatuře známý jako FOBT (Fecal occult blood testing) je jednoduchý test spočívající v odběru stolice v domácím prostředí. Principem je detekce hemoglobinu, proto bylo nutno u starších guajakových testů držet speciální dietu k vyloučení potravin s obsahem hemoglobinu čímž bychom mohli dosáhnout falešně pozitivní výsledek. U novějších testů pracujících na imunologickém podkladu tato podmínka odpadá.

Starší guajakové testy mají senzitivitu pro karcinom 25 % – 80 % a 5 % – 20 % pro adenom. 2 % – 5 % jsou falešně pozitivní výsledky. Obecně lze konstatovat, že mají lepší senzitivitu ale horší specifitu než moderní a dražší imunologické testy i když mezi studiemi se výsledky různí [38].

Dle světových randomizovaných studií zavedení testování stolice na okultní krvácení mělo za následek záchyt karcinomu kolorekta v dřívějším stádiu a relativní snížení mortality o 15 % - 33 % [39].

V případě pozitivního testu není doporučeno došetření jenom flexibilní sigmoideoskopií, protože ve 25-55 % případu může být neoplázie na pravém kolon. A naopak při nález na pravém kolon je v 30-46 % nález na sigmatu negativní [40].

7.3 Klinické vyšetření

Při diagnostice kolorektálního karcinomu nesmíme zapomenout v první řadě na pečlivě odebranou anamnézu nemocného. Ptáme se na pasážové potíže, změnu defekačních stereotypů, hubnutí, přítomnost krve ve stolici nebo na barvu stolice. Nesmíme se uspokojit s vágní odpovědí, že je vše normální, protože nemocný může za normální považovat aj střídání zácpy s průjmem aj černou barvu stolice, kterou může přisuzovat stravovacím návykům. Další z velice jednoduchých a dostupných metod je vyšetření per rektum, je to jedno ze základních chirurgických vyšetření, které by nemělo být opomíjeno jednak z důvodu vysoké incidence kolorektálního karcinomu a jednak proto, že dokáže diagnostikovat až 70 % nádorů rekta [41]. Je ale velice závislé na zkušenosti vyšetřujícího.

7.4 Laboratorní vyšetření

Samotné laboratorní vyšetření v diagnostice kolorektálního karcinomu má okrajový význam. Stanovení hladiny nejvýznamnějšího onkomarkeru pro KRK, CEA, má význam zejména v dispenzarizaci a při sledování odpovědi na onkologickou léčbu nebo při hodnocení prognózy onemocnění. Dřívější chápání pozitivity nebo negativity bylo dané „cut-off“ hodnotou markeru získaného ze séra. Současný trend je spíše individuální na základě získaných dynamických změn u nemocného. Odběr by měl být proveden před léčbou a následně pravidelně první dva roky co 3 měsíce a dále co 6 měsíců do ukončeného pátého roku sledování. Vzestup hodnoty nás opravňuje ke kontrolním odběrům za 14 dní, až 1 měsíc

naopak pokles znamená vymizení nebo redukci nádoru. Výjimku tvoří stav po ozáření nebo chemoterapii kdy dojde k intenzivnímu rozpadu nádorových buněk a uvolnění velkého množství antigenu do oběhu s následným zvýšením hodnot doprovázený rychlým a výrazným snížením. Celý tento děj je z hlediska prognózy chápán velice pozitivně.

Samozřejmostí onkomarkerů je jejich vysoká senzitivita a specifita. Pro imunochemické stanovení hodnot je důležité použití stejné protilátky a analytického postupů, protože výsledky jednotlivých výrobců se mohou významně lišit.

7.4.1 Karcinoembrionální antigen CEA

Jeden z nejdéle známých onkomarkeru. Nejvyšší výskyt nacházíme v tkáni kolorektálního karcinomu. Jeho sérová hladina je závislá na stádiu onemocnění. Čím pokročilejší tím vyšší. Nevýhodou je jeho časté zvýšení u nemaligních onemocnění, u kuřáků, nemocných s jaterní cirhózou, cholelithiasou, u alkoholiků a u zánětlivých onemocnění střev a plic. Vzhledem k výše uvedenému a jak již bylo zmíněno dříve, důležitá je zejména dynamika změn.

7.4.2 Cirkulující nádorové buňky

Metastázování do vzdálených orgánů je přirozenou součástí mnoha nádorů. V současnosti se v klinických testech využívá metoda imunomagnetické izolace systémem CellSearch™. Dle současných zjištění se přítomnost cirkulujících nádorových buněk více jak 24 hodin od operace považuje za nezávislý prognostický faktor rekurence [42]. Další multicentrickou studií byla potvrzena prognostická a prediktivní informace přítomnosti cirkulujících nádorových buněk. Nemocní byli rozdělení do skupiny s příznivou a nepříznivou prognózou, rozdíl byl dán počtem nádorových buněk. Příznivá měla méně jak 3 / 7,5mL krve, nepříznivá 3 a více. Nezávisle na probíhající léčbě byla tato hypotéza potvrzena. Progression free survival (přežití bez progresse) 4,5 vs. 7,9 měsíce a celkové přežití 9,4 vs. 18,5 měsíců ve prospěch skupiny s příznivější prognózou a menším počtem cirkulujících buněk. Výsledky vykazují statistickou významnost [43]. V současnosti probíhá další nutný výzkum.

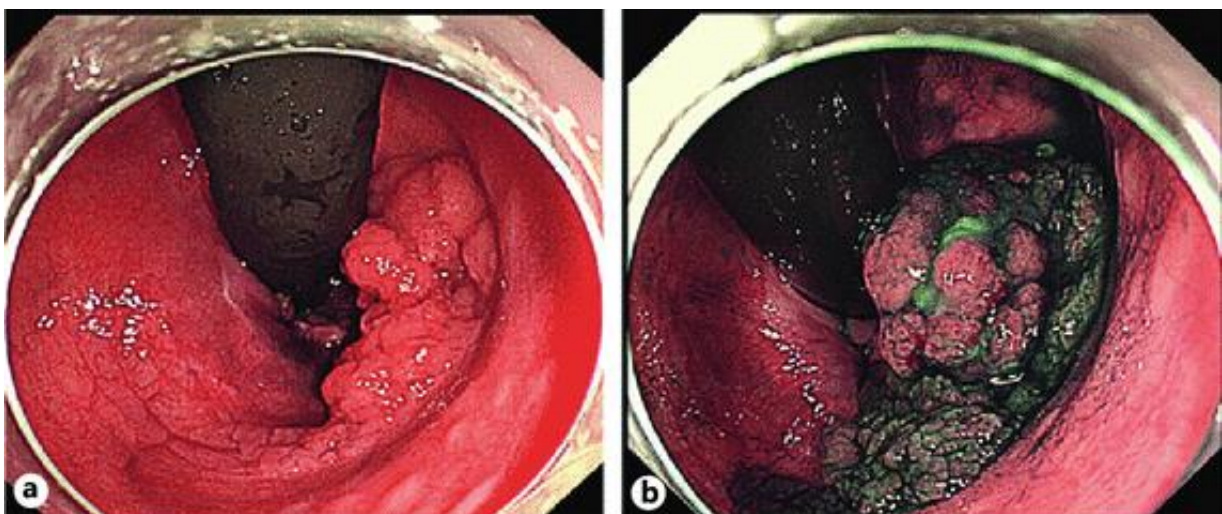
7.5 Endoskopické metody

Kolonoskopie je zlatým standardem v diagnostice onemocnění kolorekta. Zároveň je to metoda první volby v terapii prekanceróz a maligních lézí s minimálním rizikem postižení lymfatických uzlin. Mezi nesporné výhody patří rovněž možnost provedení biopsie na

histopatologické vyšetření během výkonu. Senzitivita a specificita v diagnostice se udává v rozsahu 92 % až 97 % a je samozřejmě ovlivněná mnoha faktory. Hlavní je zkušenost endoskopisty dále pak příprava nemocného nebo kompletnost kolonoskopie. Z toho vychází i problematika missed polypů, kdy se uvádí, že dojde k přehlédnutí až 22 % polypů, samozřejmě číslo je vyšší u menších lézi (≥ 10 mm 2 % (2/96), 5-10 mm = 13 % (16/124), ≤ 5 mm 26 % (151/587)). Nebo dokonce missed karcinomu, kde je udávána incidence 4 % až 5 % [44]. K zvýšení přesnosti se používá chromoendoskopie. Jedná se o přídavnou metodu využívající aplikaci barviva (klasická chromoendoskopie) nebo aplikací filtrů na endoskopu (virtuální chromoendoskopie) s cílem zvýšit diagnostickou přesnost v detekci kolorektální neoplázie. Doporučená je zejména u nemocných s delší dobu trvajícím kolorektálním zánětem, zejména ulcerózní kolitidou [45] a u nemocných s Lynchovým syndromem [46]. U jiných nemocných nebyl prokázán statisticky významný přínos [47].

Mezi relativní nevýhody patří nepřesný odhad vzdálenosti, který závisí od toho kdy je odečítána léze, jestli při inzerci nebo při extrakci přístroje. A dále je to i když neoprávněna obava z perforace střeva. Riziko se udává asi 0,09 % všech koloskopii, u léčebných výkonů je toto riziko větší ale nepřesáhne 1 %, konkrétně 0,7 % [48].

V případě, že není možno dosáhnout kompletní koloskopie (do céka) z jakéhokoli důvodu, je silně doporučeno doplnit CT virtuální koloskopii.



A: Endoskopický obraz kolorektálního karcinomu

B: Endoskopický obraz kolorektálního karcinomu pomocí chromoendoskopie

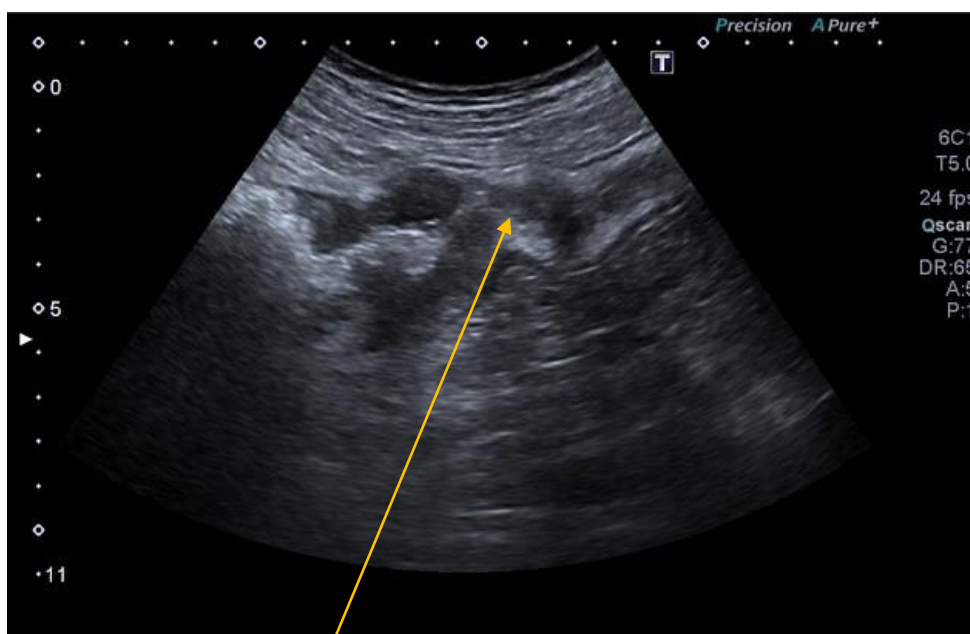
7.6 Zobrazovací metody

7.6.1 Baryové vyšetření tračníku.

Vyšetření v diagnostice kolorektálního karcinomu historické hodnoty. Používala se dvojkontrastní irigografie v hypotonii s využitím rektálně aplikovaného vzduchu a baryové kontrastní látky. Senzitivita v diagnostice se udávala až 85 % s určitou mírou hodnotitelnosti i extrakolonické patologie. V současnosti je využívána zejména na kontrolu kolorektální anastomózy před obnovením pasáže.

7.6.2 Ultrazvukové vyšetření.

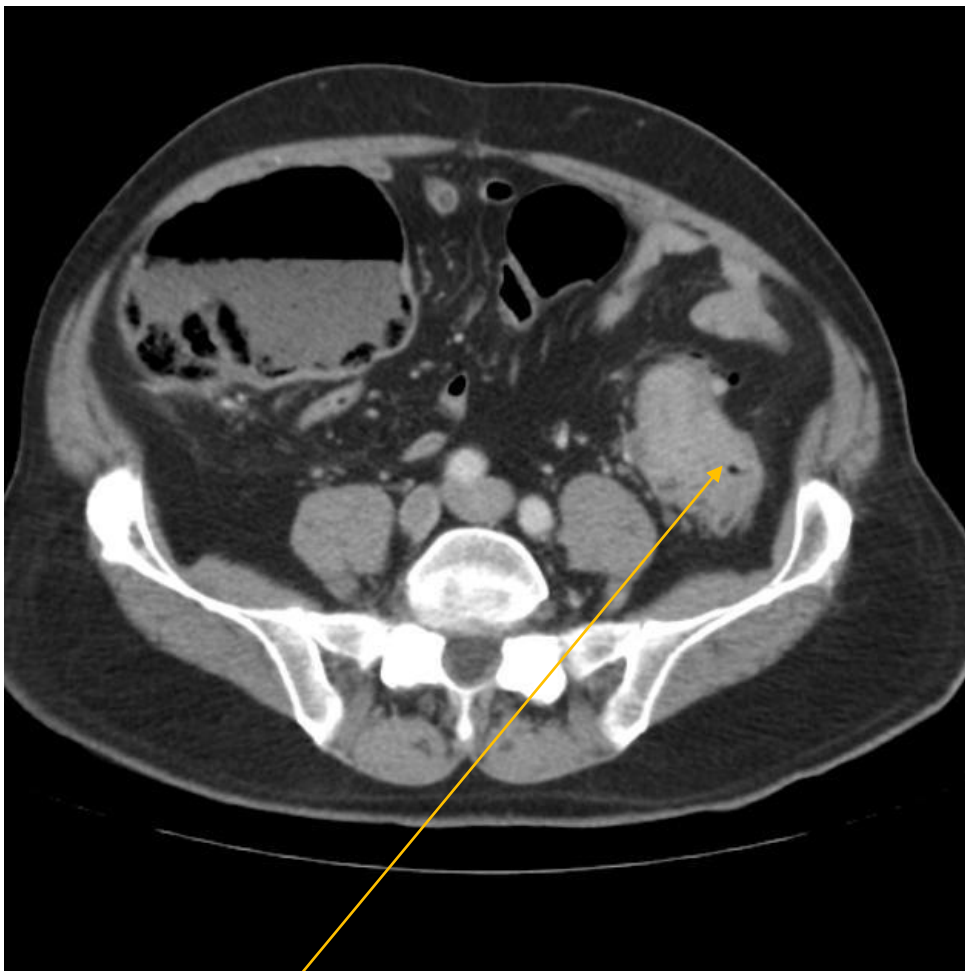
Díky své bezpečnosti, dostupnosti a jednoduchosti je metodou první volby v pátrání po břišní patologii. Umožňuje zobrazení jak primárního tumoru, při dostatečné velikosti, tak i jaterních metastáz. Významné je využití transrektální ultrasonografie v stanovení lokálního stagingu u tumoru rekta, ale především pro nižší stádia (T1 a T2) a uzlinové metastázy. Díky rozsahu sondy není schopný validně posoudit vzdálenější patologii. V naší sestavě byla přesnost T stagingu 88,4 % a N stagingu 71 %. Další modifikací je využití kontrastního ultrazvukového vyšetření v diagnostice jaterních metastáz, senzitivita je srovnatelná s CT vyšetřením, ale omezení je opět dáno hloubkou léze v jaterním parenchymu. Jako kontrastní látka se používají bublinky vzduchu. Je zde jistá analogie s vyšetřováním perianálních píštělí, kde pro lepší zobrazení aplikujeme do ústí píštěle peroxid vodíku.



Adenokarcinom kolon

7.6.3 CT vyšetření

Počítačová tomografie má stěžejný význam, jednak v diagnostice, jednak v stanovení rozsahu postižení jednak v předoperační přípravě a stanovení vztahu k okolitým strukturám. Uplatnění nachází i při transparietální biopsii a pomáhá radičním onkologům při plánování radioterapie. V diagnostice střevní patologie má význam CT virtuální koloskopie využívaná při nemožnosti provedení klasické koloskopie, jde o relativně spolehlivou metodu k zachycení polypů větších než 6 mm a střevních nádorů. U menších polypů je senzitivita nízká, závislá na zkušenosti radiologa, za připomínku stojí fakt, že 30 až 40 % z nich jsou adenomy. Podmínkou je hypotonie střeva podmíněná podáním buscopanu a pečlivým ortográdním vyprázdněním. K insulaci se používá CO₂ o celkovém objemu 4-6 litrů. Komplikace jsou minimální, perforace je udávána v 1 případě ze 100 000 vyšetření. Nevýhodou je emise rentgenového záření, u CT vyšetření břicha a malé pánve odpovídá 10mSv tedy dávka, kterou jsme ozáření za 4,5 roku z přírodních zdrojů, u CT plic 8mSv odpovídajících 3,6 roku.

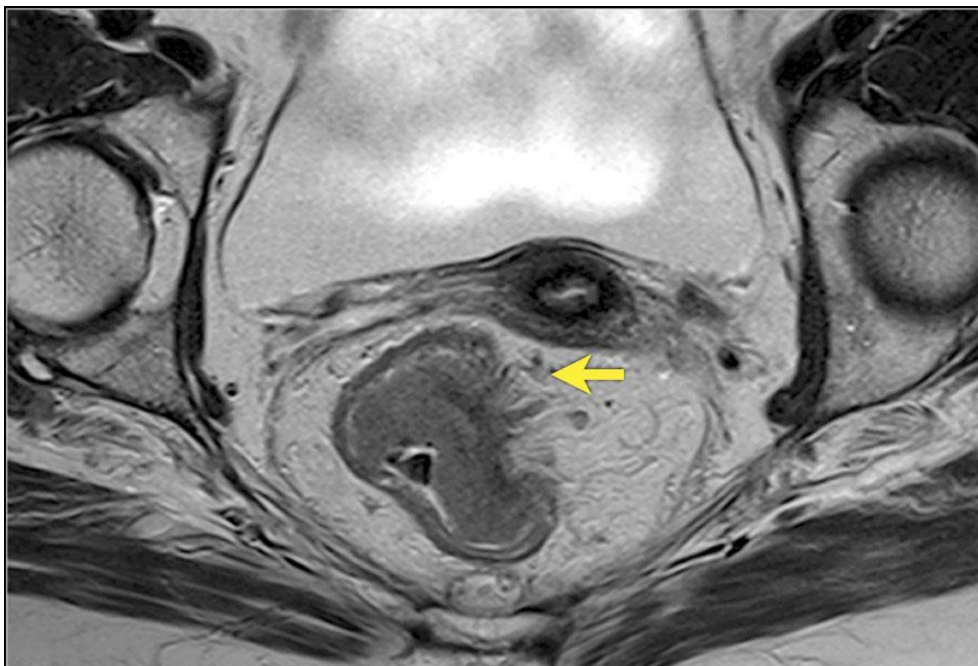


Tumor descendens

7.6.4 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je poměrně mladá zobrazovací metoda. Výhodou je její neinvazivnost a to, že k zobrazení nevyužívá ionizující záření. Významnou úlohu zastává zejména v diagnostice tumorů rekta, speciálně u vyšších T3 a T4 stádií kdy nám zobrazuje vztah k mezorektální fascii, tedy cirkumferenčnímu resekcčnímu okraji a prorůstání do okolitých struktur. Významně se tak doplňuje s endorektálním ultrazvukem. V naší sestavě byla přesnost 87 %, senzitivita 57 %, specificita 93 %, positive predictive value 57 % a negative predictive value 93 %. Z dostupné literatury je přesnost T stagingu 67 % až 83 %, je to dáno zejména obtížností rozlišení T1 a T2 stádia a odlišení od desmoplastické fibrózní reakce co má za následek overstaging T2 na T3 tumory. Nicméně zhodnocení invaze do mezorektální fascie je dle některých studií až 100 % [49]. MR umožňuje snížit počet pacientů podstupujících neoadjuvantní radiochemoterapii (jen T4, N+, CRO +) a díky tomu umožňuje lepší operační výsledky u pacientů, zvýší počet kompletních resekcí a sfinkter zachovných výkonů a sníží počet lokálních recidiv.

Za zmínku stojí i možnost velice přesné diagnostiky jaterních metastáz po aplikaci pro játra specifického kontrastu – Primovist, který je vychytáván hepatocyty. Přesnost je vyšší než u CT nebo PET CT vyšetření s nulovou radiační zátěží. Vhodné zejména pro dispenzarizaci nemocného.



Tumor rekta s invazí do mezorekta

7.6.5 PET CT vyšetření

Principem vyšetření je nutnost buněk využít glukózu pro své metabolické potřeby. Potřeba nádorových buněk je výrazně vyšší, proto zde dochází k vyšší akumulaci radiofarmaka, konkrétně 5-fluorodeoxyglukosy. V primární diagnostice má význam zejména při detekci metastatického postižení v sekundární zas recidivy onemocnění [50].



Tumor rekta s uzlinovou metastázou

Ve zkratce můžeme tedy říct, že nejpřesnější metodou pro hodnocení invaze do rektální stěny je endorektální ultrasonografie (u T1-T2 stádií) a MR vyšetření (u T3-T4 stádií), staging invaze do mezorektální fascie je pomocí MR vyšetření a hodnocení vzdálených metastáz pak náleží CT/ PET CT vyšetření.

8. Léčba:

Výsledkem předoperační diagnostiky by měla být přesná TNM klasifikace nádoru a dle toho stanovená na míru šitá terapie pro nemocného.

8.1 Léčba endoskopická

Metody endoskopické resekce jsou standardním postupem v léčbě časných neoplázií kolorekta. Limity jsou dány zejména histologickým charakterem, velikostí, obtížnou lokalizací a hloubkou invaze, případně přítomností non-lifting fenoménu. Dobře organizovaným koloskopickým screeningem s adekvátní indikací polypektomie lze redukovat rozvoj karcinomu až o 85 %. Technicky lze využít bioptické kleště k polypektomii za studena (cold forceps) pro drobné léze do velikosti 7 mm, kleště pro horkou biopsii (hot forceps) pro léze s vyšším rizikem krvácení, která je však méně vhodná pro pravé střevo, metody polypektomie kličkou za studena (cold snare) či s užitím koagulace (hot snare).

Nicméně 2-10 % polypů není odstranitelných běžnými technikami polypektomie z důvodu technických limitací, zejména u příliš velkých polypů, přesahujících více řas nebo zasahujících více jak do 1/3 obvodu, případně u plazivých polypů s vyšším rizikem perforace střeva či krvácení a rizikem méně příznivého biologického chování. Pro tyto polypy je vhodná endoskopická mukózní resekce (EMR) nebo endoskopická submukózní disekce (ESD) jako další méně invazivní alternativa vhodná pro polypy šířící se horizontálně a minimálně vertikálně tedy typu „lateral spreading tumor” (LST), zvláště větších než 2 cm.

Mukózním nebo submukózním opichem dojde k elevaci polypu a tento je možno odstranit technikou en bloc resekce, v některých případech je třeba sáhnout k technice piece meal, tedy polypektomii po částech. Kompletní polypektomie je dosažena až v 87,6 % případů v závislosti na technice [51]. Endoskopická submukózní disekce pak zahrnuje preparaci submukózy speciálními diatermickými noži. Umožňuje en bloc snesení rozsáhlých povrchových tumorů, je tedy vhodná především při podezření na submukózní invazi či při recidivě neoplastické léze. Další možnou alternativou k EMR nebo ESD je endoskopická resekce v plné tloušťce (EFTR) ve stejné indikaci s možností bezpečného uzavření defektu OTSC klipy do velikosti 2 cm, v některých studiích do průměru 2,7 cm.

Po splnění histologických a endoskopických podmínek je přípustné endoskopické řešení T1 adenokarcinomu. Histologický přítomný dobrý či střední stupeň diferenciaci, nepřítomnost

angioinvasze a lymfangioinvasze a jenom povrchová submukózní invaze (do 1 000 μm neboli horní třetiny submukózy).

Pokud nádorové buňky nepolypoidního pT1 KRK zasahují jen superficiální třetinu submukózy (sm 1), je riziko metastatického postižení lymfatických uzlin pouze 1-3 %, pokud prorůstá do střední (sm 2) a distální třetiny (sm 3), riziko vzrůstá na 8, resp. 23 % [52].

Důležitým endoskopickým parametrem je kompletnost odstranění léze. V těchto případech je nízké riziko šíření karcinomu do lymfatických uzlin či možnost lokální recidivy, 0,6 % u polypoidních a 1,6 % u přisedlých karcinomů [53]. Toto riziko je srovnatelné s mortalitou operačního zákroku, a především u starších nemocných zatížených komorbiditami bývá endoskopická terapie považována za dostatečnou.

8.2 Léčba chirurgická – kolon

Chirurgická léčba karcinomu kolorekta je jedinou, základní a nezastupitelnou možností kurativní léčby tohoto onemocnění. Podmínkou je odstranění nádoru s přilehlou střevní tkání spolu s lymfatickými uzlinami obsaženými v mezokolu a v případě výskytu i se vzdálenými jaterními nebo plicními metastázami. Při vhodných podmínkách je přípustná i terapie endoskopická. Viz předchozí kapitola. Hlavním cílem léčby je tedy odstranění veškeré nádorové tkáně – dosažení R0 resekce potvrzenou patologicky (jsou negativní resekční okraje, dostatečný počet uzlin) a metastázy jsou vyloučené předoperačním stagingem a perioperačním vyšetřením.

Nejmenším výkonem je radikální excize z enterotomie, jedná se o analogii k endoskopickým výkonům. Možná je jenom u časného T1 tumoru. Rizikem, i když minimálním, je možnost postižení lymfatických uzlin s následnou recidivou onemocnění.

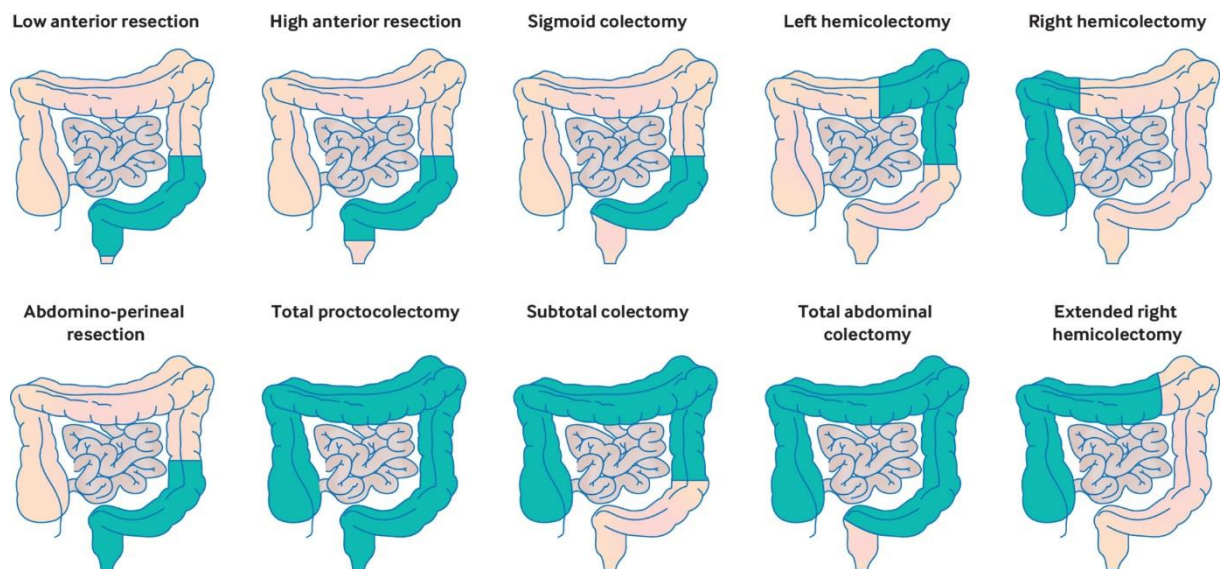
8.2.1 Segmentální resekce

Standardní výkon u rozsáhlejších T2-T3 tumorů. Principem je odstranění části střeva s nádorem a přilehlým mezokolem dle lymfatické spádové oblasti.

8.2.2 Subtotální kolektomie je indikována u nádorové duplicity.

U pokročilých T4 tumorů závisí rozsah resekce od míry prorůstání do okolí. Radikální výkon je možno dosáhnout segmentální resekci nebo multiviscerálním výkonem.

8.2.3 Laparoskopie je moderní a vhodnou alternativou ke klasickým výkonům využívaná především na levém tračníku a rektu. Má shodné onkologické výsledky s klasickým přístupem. Výhodou je kratší doba hospitalizace, rychlejší nástup pasáže a menší výskyt komplikací. I když se zdá, že laparoskopie je v současnosti jedinou operační možností, není tomu tak. I v ekonomicky vyspělých zemích jakými jsou například USA se laparoskopie podílí na celkovém počtu resekci ve 42 %, 16 % nemocných vyžaduje konverzi [54], anebo Velká Británii kde to je jenom 22 % všech resekci [55].



Léčba KRK (Brown Kilian G M, Solomon Michael, Mahon Kate, O'Shannassy Sarah. Management of colorectal cancer BMJ 2019; 366:l 4561)

8.3 Léčba chirurgická – rektum

Operování v oblasti rekta má svoje specifika. První a nepodkročitelnou podmínkou je kompletní radikální resekce tumoru se snahou zabránit lokálním recidivám a vzdálenému šíření nádoru a zachovat anální a močovou kontinenci a sexuální funkce, které mají vliv na kvalitu života, ale nemají přednost před onkologickou radikalitou. Výkony zde dělíme na sfinkter záchovné (přední nízká resekce/ALR) a amputační (abdominoperineální resekce dle Milese) s nedílnou parciální nebo totální mezorektální excizí.

U rozsáhlých tumorů, které přesahují mezorektální fascii jsou tyto výkony nedostatečné. Při amputaci rekta a pozitivním cirkumferenčním resekčním okrajem je udávána recidiva 15 až 20%. Je to dáno zejména komplikovanými anatomickými poměry ale také nesprávnou indikací

[56]. Zde musíme postupovat radikálněji, resekci rekta provedeme en bloc spolu s levatorem anu a kostrčí (= ELAPE – extralevátorová exstirpace rekta). Tímto postupem docílíme snížení rekurence na přijatelných 6 % [57].

V případě invaze do okolních orgánů jsou na místě exenterace malé pánve, totální (rektum, močový měchýř, prostata, děloha, adnexa, pochva), u žen přední (gynekologické orgány a močový měchýř) a zadní (rektum a gynekologické orgány). Jsou zatížené vysokou morbiditou, a proto by jejich indikace měla být pečlivě zvážena.

8.4 Kombinované resekční výkony – tračník

Laparoskopicky asistovaná endoskopická polypektomie (LAEP), známa i jako laparoskopicky asistovaná endoskopická resekce (LAER – laparoscopy-assisted endoscopic resection), laparoskopicky monitorovaná koloskopická polypektomie (LMCP – laparoscopically monitored colonoscopic polypectomy) či endolaparoskopická polypektomie (ELP- endolaparoscopic polypectomy) byla poprvé popsána Franklinem v roce 1993. Záměrem bylo vyhnout se četným komplikacím spojeným se střevní resekci u benigních indikací [58]. Výhodou je možnost laparoskopického uvolnění střeva a umožnění tlakem nástroje na střevní stěnu zpřístupnit polyp endoskopické polypektomii, EMR, ESD, případně transmurální resekci (full thickness resection). Laparoskopická asistence pak umožňuje uzávěr defektu, kontrolu střevní stěny a případné další ošetření vzniklého defektu. V neposlední řadě umožní konverzi na laparoskopickou resekci v případě, že polyp není odstranitelný endoskopicky nebo existuje podezření na malignitu s rizikovým biologickým potenciálem.

Radikálnější kombinované výkony jsou koloskopicky asistovaná laparoskopická resekce (CELS) nebo klínovitá resekce (LAWR – laparoscopy assisted wedge resection), která je nejčastěji užívána v oblasti céka [59]. CELS (synonymum i LER – laparo-endoscopic resection) spočívá ve spolupráci chirurga, který pomocí fixačních stehů udržuje střevní lumen napjaté a umožní tak endoskopistovi obříznutí léze s následnou chirurgickou staplerovou resekci a suturou. LAWR využívá pomoc endoskopisty k lokalizaci léze a potvrzení správného naložení laparoskopického staplerového nástroje.

8.5 Lokální resekční výkony – rektum

Cílem léčby karcinomu je vždy radikální tedy R0 resekce. Tato je v oblasti anu (0-15 cm od análního svěrače) dosažitelná za cenu velkého nitrobřišního výkonu zatíženého významnou

morbidity a ohrožením jak kontinentních análních a urologických funkcí tak i funkcí sexuálních s následnou horší kvalitou života. Z tohoto důvodu byla snaha o lokální, méně invazivní ale stejně radikální chirurgické výkony. První transanální excizi popsal Parks v roce 1970. Dále pak to byl Buess, který v roce 1984 popsal možnost odstranění léze rekta pomocí operačního rektoskopu a speciálního instrumentária (transanal endoscopic microsurgery – TEM) prvně vyhrazena benigním objemným polypům posléze i časným karcinomům.

Později byla zavedena metoda jednoduší a levnější, opět pomocí operačního rektoskopu ale s možností použití běžných laparoskopických nástrojů (TEO – transanal endoscopic operation). TAMIS (transanal minimally invasive surgery) díky svým nevýhodám a ceně nenašla širšího uplatnění, snad jen při patologii středního rekta.

8.6 Léčba onkologická

8.6.1 Kolon

8.6.1.1 Chemoterapie

U stádia IV operační výkon i onkologická léčba závisí od celkového stavu nemocného a od rozsahu postižení nádorem. Přikláníme se ale k primární onkologické léčbě, pokud nejsou přítomné známky obstrukce, a vyčkáváme jejího efektu. Stádium III A, B, C a II B, C jsou indikovány k adjuvantní chemoterapii vždy. Stadium IIA (pT3pN0M0) jenom v případě high risk skupiny. Kritéria high risk skupiny jsou: neznáme resekční okraje, obstrukce nebo perforace střeva nádorem, nízká diferenciacie, vysoký grade, mucinózní složka, nedostatečný počet uzlin, lymfangioinvaze, hemangioinvaze, perineurální šíření.

Volba adjuvantní chemoterapie závisí od celkového stavu nemocného a jeho komorbidit i s přihlédnutím k nežádoucím účinkům daného preparátu. Měla by být zahájena do 5 ti týdnů od operace. Dle léčebného režimu se využívá 5-fluoruracil, kapecitabin, oxaliplatin nebo irinotekan v různých kombinacích. Biologická léčba u kolorektálního karcinomu vyžaduje další studie a jejich analýzy. Preparáty cetuximab, panitumumab, bevacizumab.

8.6.1.2 Radioterapie

Radioterapie je problematická z důvodu nízké tolerance přítomných tenkých kliček. Snad jenom v oblastech, kde je tumor fixován k retroperitoneu nebo k okolí a jenom v paliativním režimu.

8.6.2 Rektum

8.6.2.1 Neoadjuvance

U stádia II A, B a III A, B, C se primárně indikuje onkologická radio nebo radiochemoterapie s cílem snížit vysoké riziko lokální recidivy, snížit toxicitu a zvýšit počet sfinkter záchovných výkonů. Standardně se aplikuje 45 Gy ve 28 frakcích s iniciálním boostem 5-6 Gy s konkomitantním kapecitabinem nebo 5-fluoruracilem. Operace by měla následovat za 6-8 týdnů. Následná léčba závisí od definitivního histologického stádia. Stádium I je indikováno k dispenzarizaci, stádium II a III k adjuvantní chemoterapii a jestli došlo k další progresi tak aplikace radikální dávky na rektum tedy dalších 20 až 30 Gy a paliativní chemoterapie.

8.6.2.2 Adjuvance

Pokud je definitivní histologické stádium II A, B anebo III A, B, C a nebyla neoadjuvantní terapie pak je indikována adjuvantní radiochemoterapie, přičemž adjuvantní režimy jsou stejné jako neoadjuvantní.

8.7 Stádium IV metastatické onemocnění/nemoc

přibližně 20 % nemocných v USA na v čase stanovení diagnózy KRK metastatickou nemoc [60]. Šíření je podobné jako u všech ostatních nádorů – hematogenně, lymfogenně a prorůstáním do okolí. Nejčastější místa metastázování jsou regionální lymfatické uzliny, játra, plíce a peritoneum.

Střevní žilní odtok je přes dolní mezenterickou žílu do portální žíly, z tohoto důvodu jsou nejčastějším místem hematogenního metastázování játra, následují plíce, kosti, mozek.

Naproti tomu, tumor z dolního rekta, metastázuje primárně do plic. Zde je žilní drenáž přes dolní dutou žílu.

Operace i systémová léčba je závislá na rozsahu postižení, symptomech, stavu a věku nemocného.

U nemocných s pokročilým nádorovým onemocněním, u kterých chirurgická terapie není indikována nebo ji z jakéhokoli důvodu nezvládnou nebo si jí sami nepřejí je indikována paliativní chemoterapie s radioterapii do maximální dávky 60 Gy.

8.8 Paliativní léčba

8.8.1 Onkologická

Snahou je zajistit důstojné umírání. Nemá život prodlužovat ale ani ho zkracovat, jakkoli humánní se to zdá být. Je zaměřená na fyzické, psychické, sociální a duševní problémy nemocného. Ale i na péči o jeho blízké.

8.8.2 Chirurgická

Jedná se zejména o různé výkony vedoucí k zajištění pasáže, paliativní střevní resekce, anastomózy nebo střevní vývody.

8.8.3 Endoskopická

Zavedení samoexpanzního stentu v indikaci léčby obstrukce nebo perforace.

Cílem paliativní péče je dosáhnout v rámci možností co nejlepší kvality života.

8.9 Resumé strategie léčby podle stádií

Rizikové faktory: perforace střeva nádorem, pozitivní nebo neznámé resekcční okraje, obstrukce, vysoký grading, nedostatečný počet vyšetřených mizních uzlin (minimálně 12), angioinvaze, lymfangioinvaze, perineurální propagace

Karcinom kolon

- Stádium 0 (Tis N0 M0)** - léčba endoskopická
- Stádium I (T1-2 N0 M0)** - endoskopická resekce u T1, jinak standardní chirurgická resekce
- adjuvantní léčba: bez následné adjuvantní léčby
- Stádium II (T3-4 N0 M0)** - standartní resekcční výkon s blokovou lymfadenektomií
- multiviscerální blokovaná resekce u nádorů T4b nebo exenterace pánve
- adjuvantní léčba: - pT3 N0 M0 – sledování nebo adjuvantní chemoterapie (high risk)
- pT4 N0 M0 – adjuvantní chemoterapie

Stádium III (jakékoli T N1-2 M0)

- standartní resekcční výkon s blokovou lymfadenektomií:
- multiviscerální blokovaná resekce u nádorů T4b
- adjuvantní léčba

Karcinom rekta

- Stádium 0 (Tis N0 M0)** -lokální resekce
- Stádium I (T1,2 N0 M0)** -lokální resekce u T1, jinak standardní chirurgická resekce
-adjuvantní léčba: - pT1-2 bez adjuvantní léčby,
- pT2 s RF o pT3-4 pN0 adjuvantní chemo-/radioterapie
- Stádium II (T3,4 N0 M0)** - předoperační radioterapie či radiochemoterapie, chirurgická léčba za 6-8 týdnů, chemoterapie, pokud nebyla předoperačně
- Stádium III (jakékoli T, N1-2 M0)**
- předoperační radioterapie či radiochemoterapie, chirurgická léčba za 6-8 týdnů, chemoterapie, pokud nebyla předoperačně

Přežívání nemocných

Převzato z americké SEER databáze (Surveillance, Epidemiology, and End Results, roky 2008-2014), která rozděluje nemocné podle rozsahu onemocnění na stádium lokální, regionální a vzdálené, nicméně srovnatelné s TNM stádii [61].

Lokální – není známka šíření nádoru mimo kolon nebo rektum, TNM stádium I, IIA, a IIB.

Regionální – šíření do okolních struktur nebo lymfatických uzlin, stádium IIC a III A, B, C

Pokročilé – metastázy v játrech, plicích nebo vzdálených uzlinách, odpovídá stádiu IV

5 ti leté přežívání u karcinomu kolon

TNM stádium	
I, IIA, IIB	90 %
IIC, IIIA, IIIB, IIIC	71 %
IV	14 %
Kombinace všech stádii	64 %

5 ti leté přežívání u karcinomu rekta

TNM stádium	
I, IIA, IIB	89 %
IIC, IIIA, IIIB, IIIC	70 %
IV	15 %
Kombinace všech stádii	67 %

Mezi negativní prognostické faktory řadíme především vyšší věk v době stanovení diagnózy, patologický grading, pozitivitu resekčních okrajů, stupeň regrese nádoru a přítomnost shluků izolovaných nádorových buněk (nádorová depozita) [62].

9. Dispenzarizace

Má za úkol diagnostikovat asymptomatické recidivy u nemocných po kolorektálním výkonu. Vzhledem k tomu, že naprostá většina recidiv (80 %) vznikne do dvou let je i sledování v tomto období nejintenzivnější. Provádí se odběr CEA první 2 roky co 3 měsíce poté co 6 měsíců a po pěti letech 1krát ročně, kontrolní CT plic a kontrastní CT břicha jednou ročně po dobu 3 let a dispenzární koloskopie rok po operaci a v případě, že je negativní možno posunout interval na 1x za 2-3 roky.

10. Komplikace a jejich léčba

10.1 Komplikace kolorektálního karcinomu předléčebné

Bohužel až 20 % kolorektálního karcinomu je v době diagnózy ve stadiu IV a zhruba stejné procento je spojeno s výskytem komplikací (obstrukce, perforace, krvácení). Prognóza je nepříznivá, s vysokou mortalitou (15–20 %) a morbiditou (40–50 %) [63].

Tato nejen z důvodu nepříznivé prognózy a chirurgického výkonu ale zejména díky špatnému celkovému stavu nemocného. Většina se vyskytuje u starších polymorbidních nemocných s přidruženou podvýživou a minerálovou dysbalancí, vedoucí ke zhoršení základních onemocnění

10.1.1 Obstrukce

Léčba závisí od lokalizace nádoru. V případě pravostranného karcinomu se doporučuje resekce s anastomózou eventuálně ileostomie. V případě distálního KKR jsou možnosti různé, závislé od celkového stavu nemocného a pokročilosti nádoru. Patří mezi ně vícestupňové chirurgické výkony, stomie nebo endoskopické implantace samoexpandabilních stentů. V indikaci jako definitivní paliativní léčba, nebo jako přemostující léčbu k následnému chirurgickému výkonu. Nevýhodou stentů je častý výskyt komplikací, které omezují jejich dlouhodobou efektivitu – migrace, obstrukce, eventuálně perforace v místě uložení

10.1.2 Perforace

Perforace je oproti obstrukci méně častá, výskyt se udává kolem 2–9 % [64]. Nejčastěji v místě tumoru nebo jeho blízkosti, a to z důvodu nekrózy stěny střešní nebo event. zánětlivé reakce, dále pak z důvodu nadměrně distenze střeva při dilataci vedoucí k ischemii. Obecně je spontánní perforace řazena mezi rizikové faktory jak chirurgické, tak i onkologické s horší prognózou.

Léčba je chirurgická, obdobná jako u obstrukce.

10.1.3 Krvácení

V případě krvácení z nádoru s anemizací je základní léčba konzervativní, podávání hemostyptik a krevních derivátů. Dále je pak možnost selektivní embolizace nebo paliativní radioterapie. Chirurgická terapie zůstává poslední možností při selhání výše uvedeného.

10.2 Komplikace kolorektálního karcinomu – způsobené léčbou

Obecně rozlišujeme časné a pozdní, patří mezi ně komplikace související s chirurgickou, onkologickou a radiační léčbou.

10.2.1 Chirurgické komplikace

Komplikace po chirurgických výkonech jsou udávány u cca 10–20 % operovaných [65].

Mezi nejzávažnější časné komplikace patří dehiscence anastomózy.

10.2.1.1 Leak anastomózy

Podle definice mezinárodní výzkumné skupiny pro rakovinu konečníku stanovenou v roce 2010 na základě zhodnocení aktuálně dostupné literatury se jedná o komunikaci mezi extra a intraluminálním prostorem z důvodu porušené integrity střešní stěny v oblasti anastomózy tračníku s rektumem nebo anem. Dále, vzhledem k stejným klinickým projevům, se jedná i o únik z resekční linie po vytvoření neorekta (J pouch). A v neposlední řadě za anastomotický leak můžeme považovat absces malé pánve, který je v blízkosti anastomózy [66]. Skupina rovněž navrhla rozdělení anastomotických úniku dle závažnosti do třech skupin. Grade A nevyžadující terapeutickou intervenci, grade B vyžadující intervenci ale bez nutnosti relaparotomie a grade C vyžadující relaparotomii. Výskyt všech je mezi 5-19 % [67]. Čím níže

je anastomóza uložená tím je riziko leaku vyšší. Leak sám o sobě zvyšuje riziko lokální rekurence. Toto tvrzení podporuje metaanalýza 9896 pacientů se signifikantně vyšším rizikem recidivy oproti nemocným bez leaku. Rovněž je u této skupiny signifikantně vyšší 5letá mortalita. Zajímavostí je, že u intraperitoneálního leaku toto tvrzení neplatí [68].

Existuje celá řada faktorů, které ovlivňují hojení anastomózy.

Krevní zásobení je jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících hojení anastomózy. Při resekci rekta by měla být podvázaná dolní mezenterická artérie (AMI), takzvaný vysoký podvaz. Existuje ale kontroverze v nutnosti tohoto postupu v porovnání s nízkým podvazem, tedy pod odstupem levé kolické artérie, jelikož nebyl prokázán onkologický benefit tohoto postupu. Z práce Halla vychází poznatek, že bez ohledu na to, jestli je vysoký nebo nízký podvaz dochází k signifikantnímu snížení parciálního tlaku O₂ v esovité kličce ve srovnání s levým nebo příčným tračníkem [69]. Tedy stran hojení je důležitější než ligace AMI místo resekce tračníku a esovitá klička by měla být resekována vždy. Rovněž výška ligace neovlivňuje defekační funkce a riziko komplikací. S nutností resekce sigmatu souvisí i potřeba uvolnění lienální flexury aby bylo možné vytvořit anastomózu bez napětí čím se dostáváme k další podmínce pro správné hojení známe již řadu let.

Stejně tak i rutinní podávání antibiotik snižuje riziko infekce operační rány a pravděpodobně i riziko anastomotického leaku [70]. Obecně doporučované jsou 3 dávky cefalosporinu II. generace s nebo bez podání metronidazolu s první dávkou 30-60 minut před kožní incizí.

Provedení drenáže malé pánve po rektální resekci rovněž signifikantně snižuje riziko [71].

Konstrukce anastomózy, respektive způsob její konstrukce tedy jestli je konstruována ručně nebo pomocí mechanického stapleru nemá vliv na hojení anastomózy, četnost leaku, na krvácení z resekční linie, na infekci operační rány a na délku hospitalizace, jak publikoval Neutzling ve své metaanalýze [72]. Staplerová anastomóza má ale mírně vyšší riziko stenózy.

Mechanická příprava střeva prodělala svůj vývoj, její doporučení byla založena spíše na pozorování. V současné době existuje množství studií, které neprokazují přínos přípravy střeva na snížení rizika leaku anastomózy nebo infekci operační rány. Naopak poukazují na skutečnost, že při nedostatečné přípravě střeva se jeho obsah stane tekutý a snadněji kontaminuje operační pole a tím zvýší riziko infekčních komplikací [73].

Specifickou skupinu tvoří faktory spojené se samotným pacientem a řadíme je mezi faktory neovlivnitelné. Jedná se o mužské pohlaví, věk, ASA skóre, přítomnost diabetu, kardiovaskulárního nebo plicního onemocnění, kouření, obezitu, alkoholismus a malnutrice, které všechny zvyšují riziko pooperačních komplikací.

Mezi další faktory zhoršující hojení anastomózy patří užívání kortikoidů. Kortikosteroidy zvýší riziko leaku z 3.3 na 6.8 % v porovnání se skupinou, která je neužívala [74].

Neoadjuvantní onkologická léčba byla považována za významný rizikový faktor ovlivňující hojení anastomózy. Toto tvrzení podporovala řada prací [75]. Naproti tomu existují prospektivní a randomizované kontrolované studie, které tato tvrzení vyvrací a poukazují na srovnatelné riziko leaku anastomózy u nemocných s neoadjuvancí i bez ní [76]. Nesmíme ale zapomenout na vedlejší účinky této léčby, a proto by měla být indikována pouze u nemocných, pro které bude benefitem v léčbě. Tedy nádory T3, T4 a nádory s pozitivními uzlinami.

Jedna z nejefektivnějších a nejjednodušších možností, jak ochránit anastomózu a umožnit její nekomplikované hojení je vytvoření protektivní stomie. Nebylo zcela jasné, jestli tento postup opravdu zlepší hojení anebo jenom zmírní klinické příznaky. Odpověď přinesla Cochrane review 6 randomizovaných studií která potvrdila signifikantní snížení leaku a nutnost reoperace.

Rozpoznání samotného leaku může být zejména v počátcích obtížné. Napomoci by měla elevace zánětlivých parametrů, neadekvátní pooperační stav nemocného, přítomnost plynu, hnisu nebo stolice v drénu, purulentní sekrece z konečníku, známky peritonitidy. Rozpad anastomózy dříve jak pátý pooperační den není častý, většina studií popisuje výskyt této komplikace 8-12 dní po operaci. Diagnostika je zejména RTG kontrastním irigografickým vyšetřením nebo pomocí CT vyšetření, nesmíme zapomenout ani na vyšetření per rektum při nízké uložených anastomózách. Prodleva v diagnostice a léčbě má prokazatelně horší výsledky spojené s vyšší morbiditou a mortalitou, prodlužuje délku hospitalizace a současně zvyšuje i náklady na léčbu.

Léčba nemocných s dehiscencí anastomózy závisí od klinického stavu, pro nemocné septické se známkami peritonitidy jsou vyhrazené operační revize, nemocní s mírnější formou vystačí s méně invazivním přístupem. Tradiční přístup znamenal operační revizi ve smyslu

Hartmannovy operace, provedla se resekce anastomózy a proximální část střeva byla vyvedená jako terminální kolostomie. Odstranil se zdroj sepse, ale ve většině případu byla stomie pro nemocného definitivní. Obnovení pasáže se dočkalo míň jak 50 % nemocných [77]. Tento postup byl využíván při rozsáhlých ischemiích, nekrotázách nebo dehiscencích anastomóz, dnes je obecně trend chránit anastomózu a v případě nutnosti operační revize vyvést ileostomii a provést drenáž malé pánve. Vyhýbáme se tím riziku operace v zánětlivém terénu a takhle provedena drenáž je dostatečná pro zvládnutí sepse. Úspěšnost léčby je v rozmezí 54-100 % bez nutnosti další intervence [78]. Revize je možná i laparoskopicky, zejména pokud byl i první výkon proveden laparoskopicky. V zájmu pacientova i úspěšnosti léčby by měl být počet revizí co nejmenší, operační doba co nejkratší a toaleta dutiny břišní co nejlepší.

Neoperační léčba je vyhrazena pro nemocné s původně vytvořenou stomií, nebo bez ní ale v dobrém klinickém stavu. Léčba zahrnuje v první řadě podání antibiotické terapie a transanální nebo perkutánní drenáž kolekce nebo využití novějších endoskopických možností – endoVAC systém, zavedení stentu, aplikace klipu, TEM.

Transanální drenáž spočívá v zavedení drenáže přes dehiscenční anastomózu do kavity, zahrnuje její pravidelné proplachy a po zmenšení dutiny umožní drenáž odstranit a dutinu spontánně vyhojit. U nemocných se stomií je tato metoda úspěšná v 58 % na rozdíl od nemocných bez stomie, kde je úspěšnost jenom 9 % [79]. Perkutánní CT drenáž je rovněž běžná léčebná metoda. Je možná jak transabdominální, tak transgluteálně. Se stejnou mírou úspěšnosti. Mezi novější metody transanální drenáže patří využití silastikového análního stentu, který byl původně navržen na ochranu nízké kolorektální anastomózy jako alternativa ileostomie. Jedná se asi o 4 cm dlouhý stent s obrubami na obou koncích, který se zavede do konečníku pod místo leaku a tím, že ponechá anus otevřený, umožní dekompresi, snížení tlaku na anastomózu a evakuaci abscesu. Můžeme ho použít společně s perkutánní drenáží. Uzavřený anus a neprovedení drenáže je jednou z příčin přechodu leaku v chronický stav, který se hojí fibrózou a vede k poruchám anální funkce. Pro následný uzávěr stomie a díky tomu zlepšení komfortu pro nemocného je časná intervence a ošetření leaku velice důležitá.

Endo V.A.C je jedna z novějších metod v managementu terapie anastomotického leaku. Jedná se o minimálně invazivní přístup, kdy se do dutiny v malé pánvi skrz defekt v anastomóze endoskopicky zavede houbička endoVACu. Tato se mění co 48-72 hodin, její velikost se

přizpůsobuje velikosti dutiny a terapie je ukončena v momentě kdy je dutina menší jak 1 cm. Tato metoda má několik výhod, jednak je to aktivní drenáž, podtlak sám o sobě zmenšuje dutinu a ponechává anus otevřený, tedy umožňuje i spontánní drenáž defektu. Časná aplikace je s výhodou, neorektum je více poddajné a je větší pravděpodobnost uzávěru a vyléčení defektu. Relativní kontraindikací je větší vzdálenost anastomózy od anu, kdy aplikace V.A.C systému může být poněkud technicky obtížnější. Prakticky jedinou kontraindikací jsou viditelné cévní struktury. Před zahájením léčby je doporučováno vyvedení ileostomie, pokud nebyla vytvořena během původního výkonu. Kontaminace stolicí je zodpovědná za selhání léčby u nemocných, kteří střevní vývod neměli. Tato technika byla původně popsána Weidenhagenem, tento ve své iniciální sérii publikoval zhojení anastomózy u 28 z 29 pacientů s průměrnou délkou léčby 34 dní [80].

Další endoskopickou možností léčby je zavedení stentu. Zde platí několik omezení, stent může být použit jenom u anastomózy koncem ke konci a spodní část by měla být nejméně 5 cm od anokutánního přechodu, nehodí se tedy pro velmi nízké anastomózy. Úspěšnost léčby je udávána v 80 až 100 procentech ale jedná se o malé série. Jeho nevýhodou je, že zhruba v 40 % dojde k migraci stentu s nutností reinzerce, zde se zdá výhodnější částečně krytý stent, který má menší pravděpodobnost migrace. Stent je ponechán do zhojení anastomózy, v průměru 50-60 dní [81]. Je možnost použití i biodegradabilního stentu ale proti hraje zejména jeho vysoká cena, nutnost ukotvení a riziko migrace.

Uzavěr defektu pomocí klipu je další z endoskopických možností. Klipy, které jsou standardně využívány k stavění krvácení, nejsou ideální. Jsou malé a mají menší schopnost přiblížit a uzavřít zjizvenou a často ozářenou fibrózní tkáň. Přínosem jsou nové OTSC neboli Ovesco klipy, jsou větší, pevnější a umožní uzavěr defektu v plné tloušťce. Jejich úspěšnost je až 92 % [82], požadavkem ale jsou defekty menší jak 1,5cm a nepřítomnost abscesu v malé pánvi, stomie není podmínkou. Velkou roli v úspěšnosti léčby hraje časový faktor, z důvodu pooperačních změn je časnější aplikace spojená s lepšími výsledky [83].

V případě selhání jedné endoskopické modality je využití druhé optimálním řešením. Lze je i vzájemně kombinovat, popřípadě doplňovat, po zmenšení defektu pomocí endo-V.A.C lze tento uzavřít pomocí klipu nebo tkáňového lepidla. Obecně lze doporučit tento postup. Defekt větší jak 2 cm – ileostomie a použití endoVAC systému, defekt menší jak 2 cm ve středním rektu – endoskopické zavedení stentu do defektu s následnou drenáží abscesové

kolekce. Drobné defekty pod 3 mm je možno léčit fibrinovým lepidlem a nemocné jenom s abscesovou dutinou drenáží. Tímto postupem lze dosáhnout obnovení střevní funkce u 77 % pacientů na rozdíl od 57 % pacientů léčených chirurgicky (ileostomie nebo Hartmannova operace) [84].

Opožděná diagnostika a léčba má za následek vznik píštěle. Tato komplikace se udává v třetině případů a většinou pro nemocného bez úspěšné léčby znamená permanentní stomii. Některé se zhojí spontánně, ale většinou musíme zasáhnout aktivně. U malých píštěl postačí aplikace fibrinového lepidla eventuelně OVESCO klipu. Další možností je jejich excize s uzávěrem pomoci endorektálního flapu metodou TEM nebo TAMIS. U větších dutin můžeme transrektální discizí pomocí elektrokauteru docílit jejich vyprázdnění, dutina se poté stává součástí střevního lumen. Poslední možností je revize s reresekcí a reanastomózou [85].

10.2.1.2 Rektovaginální píštěl

je častá u žen při resekci dolního rekta, po ozáření a u pokročilého nádoru. Spontánní zhojení je vzácné, terapie je chirurgická. Vysoké píštěle se léčí resekcí příslušné části střeva, nízké transvaginální nebo transrektální excizi a suturou. Pokročilý nález bez možnosti lokálního radikálního výkonu vyžaduje vyvedení stomatu. Obdobný postup je i v případě rektovezikální píštěle. Léčbou je resekce postižené části střeva nebo trvala drenáž. Kolokutánní píštěl jako píštěl málo produktivní má tendenci k spontánnímu zhojení až v 50 %. Proto by měla být iniciální léčba konzervativní, vyčkávací. V případě že nedojde ke zhojení přistupujeme za 3 až 6 měsíců k revizi a resekci píštěle. V této době by již nemocný měl být v dobrém nutričním stavu a zbaven infekčních komplikací [86].

10.2.1.3 Krvácení z anastomózy.

Vzácná časná komplikace. Martinez Serrano popsal v sérii 1389 koloanálních výkonů tuto komplikaci u 7 pacientů, tedy jen 0,5 % z toho u 6 došlo k spontánní úpravě [87]. Většinou se tedy jedná o krvácení drobné, zvládnutelné konzervativně bez nutnosti podání krevní transfuze. Rizikovým faktorem je vzdálenost anastomózy od anokutánního přechodu. Do 7 cm je riziko krvácení trojnásobné. Větší krvácení řešíme podáním krevních derivátů a úpravou koagulopatie, výplachem konečníku studeným roztokem s adrenalinem nebo endoskopicky (koagulací nebo nasazením klipu). V případě selhání endoskopických technik

jako poslední možnost a v závislosti od vzdálenosti anastomózy buď opich transrektálně pod přímým dohledem nebo revize z dutiny břišní [88].

10.2.1.4 Stenóza anastomózy.

Stenóza anastomózy je dobře známa pozdní komplikace, ale vzhledem k ne zcela přesné definici její incidence v literatuře značně kolísá. Výskyt je udáván od 1,7 až po 32 % nemocných. Revizí Cochrain databáze se zjistilo, že počet stenóz je 8 % u mechanicky šité anastomózy a 2 % u ručně šité koloanální anastomózy. Většinu stenóz lze řešit konzervativně. V první řadě ale musíme rozhodnout o biologickém charakteru, tedy jestli je benigní nebo maligní a tomu přizpůsobíme další léčbu. Maligní stenózu, která je ale vzácná u časných stenóz, pokud je to technicky možné resekujeme, naproti tomu u benigních stenóz je nejčastější léčbou endoskopická balónková dilatace. Je to jednoduchá a účinná léčba vyžadující více sezení, její prakticky okamžitá úspěšnost bývá až 90 % ale často dochází k recidivám. Indikována by měla být zejména u stenóz do 10 mm šířky a 4 cm délky. Mnohočetné stenózy, úplná obstrukce, zánět v okolí nebo píštěle jsou spojeny s horšími výsledky. U nemocných, kde selhala balónková dilatace je další metodou volby zavedení samoexpandibilního kovového stentu. TEM a TAMIS jsou možnosti transanální endoskopické mikrochirurgie. Prvním krokem je dorzální incize nebo vytěti části fibrózy, pokud dojde k van Vledder MG, Doornebosch PG, de Graaf EJR. zvětšení lumen nad 2 cm je to výkon definitivní, pokud ne tak se většinou provede parciální resekce anastomózy s uzávěrem stěny rekta [89]. U některých pacientů po selhání minimálně invazivních technik musíme přistoupit k reresekci anastomózy nebo pokud ani toto není proveditelné tak k definitivní stomii [90].

10.2.1.5 Syndrom krátkého střeva

je nejčastěji způsoben vyvedením vysoké stomie, projevuje se hubnutím, malnutricí, průjmy a malabsorpcí. Léčba vyžaduje komplexní spolupráci nutričního, gastroenterologa a chirurga. Důležitá je náhrada ztrát tekutin a minerálů, snížení produkce kyseliny chlorovodíkové v žaludku (inhibitory protonové pumpy) tlumení motility a střevní sekrece (somatostatin, loperamid, cholestyramin).

Mezi pozdní komplikace rovněž řadíme hernie (incisionální, parastomální). Dále pak to jsou komplikace spojené se střevním vývodem (dermatitidy, stenózy).

10.2.2 Komplikace onkologické léčby

10.2.2.1 Chemoterapie

Podání chemoterapie je spojeno s možnými nežádoucími účinky, které mohou výrazně ovlivňovat celkový stav nemocného. Velice časté jsou nauzea, zvracení a nechutenství. Ženy bývají obecně náchylnější než muži. Doporučuje se preventivní podávání antiemetik, protože hrozí riziko dehydratace a následné nefrotoxicity.

Nejběžnější a nejčastější komplikací probíhající chemoterapie je flebitida. Doporučován je proto centrální žilní port, který se nejčastěji zavádí do podklíčkové žily.

Cytostatika mohou způsobit útlum krvetvorby v kostní dřeni. Výskyt a závažnost se odvíjí od dávky, kombinaci látek a režimu.

Projevem může být febrilní neutropenie. Tato je charakteristická zvýšením teploty nad 38 °C při absolutním počtu neutrofilů $<500/\mu\text{L}$. Léčba spočívá v aplikaci širokospektrých antibiotik, antimykotik, růstových faktorů a v podpůrné antipyretické a hydratační léčbě na jednotce intenzivní péče hematologického oddělení.

Trombocytopenie je vzácná. Prevence krom snížení intenzity chemoterapie je omezená, a proto je spíše nutno předcházet komplikacím, které z ní plynou. Používají se profylaktické transfuze trombocytů jako prevence krvácení.

V případě anémie se doporučuje podávání krevních transfuzí při poklesu hemoglobinu pod 80 g/L eventuelně při známkách anemického syndromu (dušnost, únava, vertigo, palpitace, letargie).

Další častou komplikací je poškození sliznice trávicího ústrojí projevující se tvorbou aft, mykotickou ezofagitidou nebo průjmem.

Časté jsou i kožní projevy. Může docházet k zarudnutí kůže na dlani a ploskách

nohou, tzv. syndrom ruka-noha. Léčba monoklonálními protilátkami má za následek výsev vyrážky v obličeji a na horní části hrudníku. Léčba je lokální a symptomatická (ATB při infekci, antihistaminika při svědění).

Nesmíme ale zapomenout ani na kardiotoxicitu, pneumotoxicitu, nefro a urotoxicitu a v neposlední řadě ani na neurotoxicitu, které častým periferním projevem jsou parestázie prstů horních a dolních končetin.

10.2.2 Radioterapie

10.2.2.1 Poradiační komplikace časné

Mezi časné komplikace patří zejména poradiační kolitida a cystitida dále pak kožní afekce. Typickým projevem střevních komplikací jsou tenesmy, tedy bolestivé nucení na stolicí a průjem s příměsí krve a hlenů. Rizikovým faktorem je snížená střevní motilita a přidružená chemoterapie. Projevem iritace močového traktu jsou časté imperativní močení (analogie s tenesmy) a dysurie. Obvykle se první příznaky projeví během druhého týdne radioterapie a vrcholí kolem 4 až 5 týdne. Jako prevence se v době radioterapie doporučuje dostatečný tekutinový příjem (2,5–3 litry) a bezsezbytková strava. Základní prevencí je použití technik minimalizujících dávku záření do okolí konečníku s cílením jenom na tumor.

Terapie je symptomatická, využívají se analgetika, obstipancia (Reasec, Imodium) a klysmata s 5-ASA nebo sukralfátem. Léčba erytému je preventivní, ošetřování pokožky hydratačními krémy nebo pak symptomatická s užitím lokálních kortikoidů.

10.2.2.2 Poradiační komplikace chronické zahrnují chronickou poradiační kolitidu, vyskytuje se v delším časovém odstupu od radioterapie, typicky 18 měsíců až 6 let. Projevuje se zažívacími obtížemi, bolestmi břicha, malabsorpcí, průjmem nebo pak závažnějšími komplikacemi jakými jsou kupříkladu střevní stenózy, perforace nebo píštěle do okolitých struktur.

U mladších žen dochází k menopauze následkem ozáření vaječnicků, u mužů k azoospermii.

11. Praktická část

Lokální výkony u tumoru rekta a diagnostika komplikací

Naše práce byla rozdělena do tří částí. Zajímala nás jednak problematika lokálních výkonu u rektálních neoplázií a následně úzce spojená otázka diagnostiky komplikací kolorektální chirurgie v závislosti na akutnosti výkonu, věku, pohlaví, kouření, body mass indexu a přípravě nemocného hodnocena pomocí Clavien-Dindo klasifikace a dále pak stanovení cut-off hodnoty CRP jako univerzálního a široce dostupného ukazatele zánětu svědčící pro přítomnost závažné komplikace (CD 3 a více) vyžadující další intervenci a prodlužující hospitalizaci.

11.1 Stanovení komplikací v závislosti na akutnosti výkonu, věku, pohlaví, kouření, body mass indexu (BMI) a přípravě nemocného.

Materiál a metoda

Studie byla podpořena grantem IGA_LF_2017_027 jehož jsem byl úspěšným řešitelem. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili v období od března 2017 do března 2018 střevní chirurgický výkon na I. chirurgické klinice FN Olomouc. Podmínkou bylo provedení střevní anastomózy, z čehož vyplývá i jediné vylučovací kritérium a tím bylo vyvedení jak ileostomie, tak kolostomie. Všichni nemocní byli dospělí jedinci, sledovali jsme pohlaví, věk, body mass index (BMI), jestli je nemocný kuřák nebo ne, zda se jedná o výkon akutní nebo plánovaný a jestli byl operační výkon klasický nebo laparoskopický.

V pooperačním období jsme po celou dobu hospitalizace sledovali vzniklé komplikace a zaznamenávali je spolu s jednotlivými hodnotami CRP. U komplikací jsme zaznamenávali jejich počet a závažnost dle Clavien Dindo klasifikace [91]. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22. Normalita dat byla ověřována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Stupeň	Definice
I	Jakákoli odchylka mimo normální pooperační průběh, bez nutnosti zahájit medikamentózní, operační, endoskopickou nebo radiologickou intervenci. Mezi adekvátní metody léčby patří aplikace antiemetik, antipyretik, analgetik, diuretik, elektrolytů a fyzioterapie. Tento stupeň zahrnuje rovněž infekci rány, kterou lze řešit u lůžka pacienta.
II	Nutná farmakologická léčba s aplikací medikamentů mimo ty uvedené pro léčbu komplikací prvního stupně. Tato kategorie zahrnuje rovněž krevní transfuze a celkovou parenterální výživu.
III	Nutná operační, endoskopická nebo radiologická intervence.
IIIa	Výkon není nutné provádět v celkové anestezii.
IIIb	Výkon je nutné provádět v celkové anestezii.
IV	Život ohrožující komplikace (včetně komplikací postihujících centrální nervový systém: krvácení do mozku, ischemická mozková příhoda, subarachnoideální krvácení, s vyloučením transitorních ischemických atak) vyžadující středně náročnou péči nebo hospitalizaci na jednotce intenzivní péče.
IVa	Dysfunkce jednoho orgánu (včetně dialýzy).
IVb	Dysfunkce více orgánů.
V	Úmrtí pacienta.
Přípona „d“	Pakliže pacient trpí komplikacemi při propuštění z nemocnice, je za příslušný stupeň doplněna přípona „d“ (disability). Toto označení indikuje nutnost dalšího sledování pro adekvátní hodnocení komplikace.

Tabulka: Clavien Dindo klasifikace

Výsledky

Ve sledovaném období byla provedena střevní resekce s primární anastomózou celkem u 178 nemocných, z toho bylo 101 mužů (56,7 %) a 77 žen (43,3 %). Průměrný věk operovaných byl $62,6 \pm 14,6$ let (24-92), průměrné BMI $26,52 \pm 5,02$ (13,76-50,8), průměrná délka výkonu $111,8 \pm 47,3$ minut (30-300) a průměrná délka hospitalizace $13 \pm 7,7$ dní (5-67). Nekuřáku bylo v dané sestavě 146 (82 %), kuřáku 32 (18 %). 153 výkonu bylo plánovaných (86 %) a 25 akutních (14 %). Standardní přípravu ortográdně podaným makrogolovým preparátem podstoupilo 155 nemocných (86,1 %), nálevem 1 (0,6 %) a bez přípravy bylo 22 (12,2 %) nemocných. Výkon klasický byl u 162 (91 %) a laparoskopicky u 16 ti (9,0 %) nemocných. 63 pacientů (35,4 %) bylo bez komplikací u 115 ti (64,6 %) pacientů se komplikace vyskytla. V celkovém počtu jedna u 48 pacientů (27,0 %), dvě u 39 (21,9 %) nemocných, tři u 12 ti (6,7 %) nemocných, čtyři u 11 ti (6,2 %) nemocných, pět u 3 (1,7 %) a 6 u 2 (1,1 %) nemocných.

Komplikaci Clavien Dindo I. stupně mělo 29 pacientů (16,3 %), II stupně 59 pacientů (33,1 %), III a stupně 5 nemocných (2,8 %), III b stupně 13 nemocných (7,3 %), IV a stupně 4 nemocní (2,2 %), IV b 1 nemocný (0,6 %) a V stupně tedy míra mortality 4 nemocní (2,2 %).

Popis souboru

		počet	%
Pohlaví	ženy	77	43,3 %
	muži	101	56,7 %
Fumator	ne	146	82,0 %
	ano	32	18,0 %
Příprava	neuvedeno	2	1,1 %
	0	22	12,2 %
	1	1	0,6 %
	f	155	86,1 %
Výkon	akutní	25	14,0 %
	plánovaný	153	86,0 %
Výkon	laparoskopický	16	9,0 %
	klasický	162	91,0 %
Komplikace (počet)	0	63	35,4 %
	1	48	27,0 %
	2	39	21,9 %
	3	12	6,7 %
	4	11	6,2 %
	5	3	1,7 %
	6	2	1,1 %
Výskyt komplikací	ne	63	35,4 %
	ano	115	64,6 %

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum
Věk	62,6	14,6	66,0	24,0	92,0
BMI	26,52	5,02	26,57	13,76	50,80
délka výkonu (minuty)	111,8	47,3	102,0	30,0	300,0
hospitalizace (dny)	13,0	7,7	11,0	5,0	67,0

		počet	%
Clavien Dindo	bez komplikací	63	35,4 %
	I	29	16,3 %
	II	59	33,1 %
	III a	5	2,8 %
	III b	13	7,3 %
	IV a	4	2,2 %
	IV b	1	0,6 %
	V	4	2,2 %

Mann-Whitney U test

	bez komplikací		Komplikace		Mann-Whitney
	Medián	min-max	Medián	min-max	U test p
věk	66,0	25–88	67,0	24–92	0,601
BMI	25,7	15,4 - 34,3	27,2	13,76 - 50,8	0,374

	bez komplikací nebo st. I, II		komplikace st. III a vyšší		Mann-Whitney
	Medián	min-max	Medián	min-max	U test p
věk	66,0	24–92	70,0	34–83	0,156
BMI	26,2	13,76 - 50,8	28,9	19,38 - 39,8	0,055

Fisherův přesný test

komplikace výskyt	výkon				p
	akutní		plánovaný		
bez komplikací	9	14,3 %	54	85,7 %	1,000
komplikace	16	13,9 %	99	86,1 %	

komplikace st.III a více	výkon				p
	akutní		plánovaný		
bez komplikací nebo st. I, II	22	14,1 %	134	85,9 %	1,000
st. III a vyšší	3	13,6 %	19	86,4 %	

komplikace výskyt	příprava						p
	0		nálev		fortrans		
bez komplikací	8	12,7 %	0	0,0 %	55	87,3 %	1,000
komplikace	14	12,2 %	1	0,9 %	100	87,0 %	

komplikace st.III a více	příprava						P
	0		nálev		fortrans		
bez komplikací nebo st. I, II	20	12,8 %	0	0,0 %	136	87,2 %	0,155
st. III a vyšší	2	9,1 %	1	4,5 %	19	86,4 %	

Dle získaných dat, po statistickém zhodnocení, nebyla prokázána signifikantní závislost výskytu komplikací na věku, BMI, přípravě a akutnosti výkonu.

11.2 Stanovení cut off hodnoty CRP v diagnostice pooperačních kolorektálních komplikací.

Materiál a metoda

Studie byla podpořena grantem IGA_LF_2017_027 jehož jsem byl úspěšným řešitelem. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili v období od března 2017 do března 2018 střevně chirurgický výkon na I. chirurgické klinice FN Olomouc. Podmínkou bylo provedení nitrobřišní anastomózy bez pojistné ileostomie. Retrospektivně jsme v pooperačním období sledovali odebrané hodnoty C reaktivního proteinu a zaznamenávali závislost s klinicky nebo radiologicky zjištěným výskytem komplikací. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22. Normalita dat byla ověřována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

Popis souboru

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	% Missing
CRP0	68,0	78,6	25,1	6,4	189,2	98,3 %
CRP1	124,7	99,7	81,2	13,0	380,1	82,0 %
CRP2	162,6	83,3	149,3	31,6	336,8	65,7 %
CRP3	142,6	87,0	121,4	19,2	359,8	32,6 %
CRP4	128,0	91,1	94,0	6,8	527,5	39,3 %
CRP5	126,4	101,6	98,8	6,9	644,2	52,8 %
CRP6	125,9	109,0	90,8	2,8	553,9	62,9 %
CRP7	125,0	100,3	97,1	3,7	482,7	61,2 %
CRP8	109,7	84,6	84,5	10,2	330,1	76,4 %
CRP9	112,3	77,1	92,9	16,7	355,5	75,3 %
CRP10	95,8	78,4	57,0	11,1	301,8	80,3 %
CRP11	83,4	70,1	62,8	6,9	292,8	83,7 %
CRP12	91,0	85,1	44,4	13,3	325,5	87,1 %
CRP13	77,3	70,6	50,6	7,4	229,4	90,4 %
CRP14	62,4	56,5	39,3	8,3	206,5	88,8 %
CRP15	79,5	76,7	54,8	6,0	209,1	96,6 %

ROC analýza – predikce výskytu komplikací Clavien Dindo st. III a výše

	AUC	p	cut-off value	senzitivita	95%CI	specificita	95%CI
CRP1	0,572	0,610	-	-	-	-	-
CRP2	0,735	0,009	160,3	90,9 %	58,7 %-99,8 %	65,2 %	49,7 %-78,6 %
CRP3	0,859	<0,0001	165,3	85,0 %	62,1 %-96,8 %	74,5 %	64,9 %-82,6 %
CRP4	0,861	<0,0001	131,8	94,7 %	73,9 %-99,9 %	72,5 %	62,2 %-81,4 %
CRP4	0,861	<0,0001	175,4	84,2 %	60,4 %-96,6 %	82,4 %	73,0 %-89,6 %
CRP5	0,835	<0,0001	129,4	83,3 %	58,6 %-96,4 %	72,1 %	59,8 %-82,3 %
CRP6	0,833	0,0001	135,4	80,0 %	51,9 %-95,7 %	75,5 %	61,7 %-86,2 %
CRP7	0,829	<0,0001	121,7	78,9 %	54,4 %-93,9 %	75,0 %	61,1 %-85,9 %
CRP8	0,852	<0,0001	99,5	91,7 %	61,5 %-99,8 %	81,3 %	63,6 %-92,8 %
CRP9	0,789	0,001	-	-	-	-	-
CRP10	0,891	<0,0001	-	-	-	-	-

AUC ... Area Under the Curve (plocha pod ROC křivkou)

95%CI – 95% interval spolehlivosti

Hladina CRP byla odebírána 0. až 15. pooperační den. V dalším období již nebyl předpoklad vzniku nových komplikací i u nemocného ve špatném ale klinicky stabilním stavu. Statistickou ROC analýzou byla zjištěna nejvyšší senzitivita a specificita predikce výskytu komplikací Clavien Dindo stupně III nebo vyšší pro parametr CRP měřený 4. den a cut-off hodnotu CRP = 131,8 (senzitivita 94,7 %, specificita 72,5 %). Pro cut-off hodnotu CRP4 = 175,4 byla senzitivita 84,2 % a specificita 82,4 %.

11.2.1 Diskuse

Navzdory mnohým pokrokům v kolorektální chirurgii zůstává nekomplikované hojení střevní anastomózy po resekčním výkonu stále aktuální výzvou. Leak anastomózy je častější u rektální anastomózy (8-14 %) než u anastomózy na volném střevě (3-7 %) [92]. Jedná se o komplikaci závažnou, významně ovlivňující morbiditu a mortalitu nemocného, i když zejména v počátcích špatně diagnostikovatelnou z důvodu chabých klinických projevů. V případech

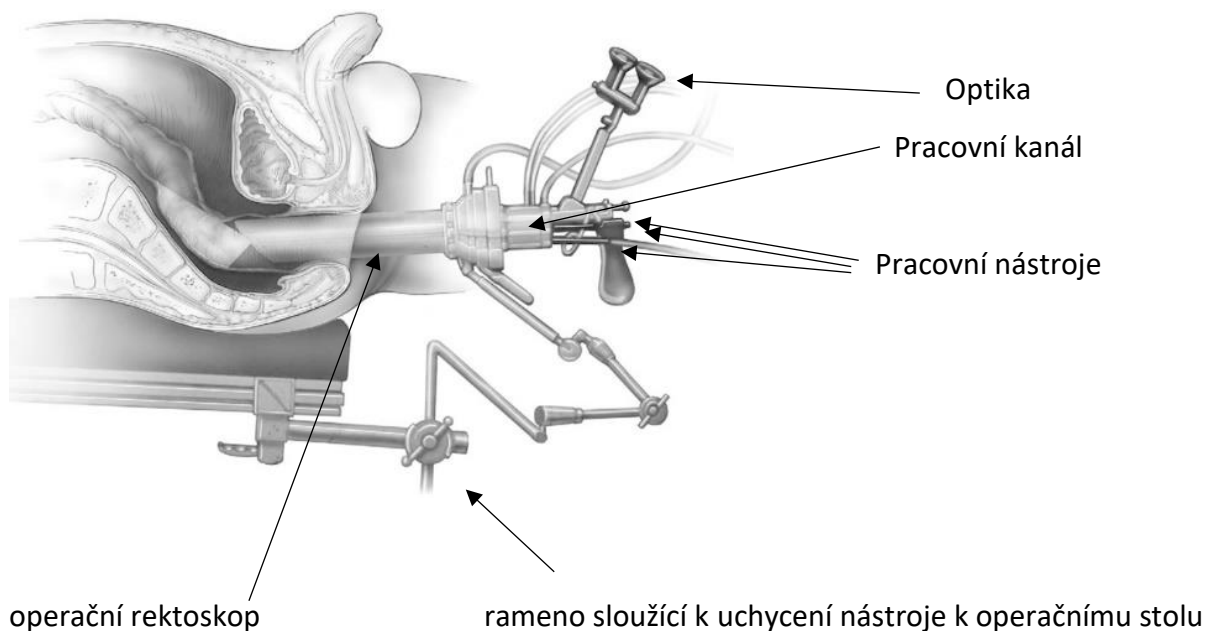
pozdní diagnózy tedy více jak 5. pooperační den je spojena až s 18 % mortalitou, při dřívějším zjištění a léčbě je morbidita nízká. Časná diagnóza je tedy jak bylo uvedeno dříve pro nemocného zásadní. Významnou pomocnou roli hraje C reaktivní protein. Marker akutního zánětu všeobecně známý a široce využívaný. Platí nejenom pro kolorektální chirurgii ale i pro jiné odvětví chirurgie jakými kupříkladu jsou hepatobiliární chirurgie nebo chirurgie horního GITu. Poskytuje nejrychlejší odpověď a senzitivitu na chirurgické trauma [93]. C reaktivní protein je syntetizován v játrech stimulací IL-6 a TNF- α nezávisle na diurnálním rytmu, dietě nebo medikaci. Peak dosahuje za 48-72 h po podnětu s plazmatickým poločasem 19 h. Je nespecifický, jeho zvýšení může způsobit bakteriální, virová nebo kvasinková infekce, autoimunitní onemocnění, trauma, infarkt myokardu nebo nádorové onemocnění. Vyšší hodnoty bývají i u obézních pacientů díky tomu, že adipocyty secernují IL-6. Za povšimnutí stojí skutečnost, že CRP stimuluje tkáňový faktor, má tedy prokoagulační efekt a nemocný je ohrožen tromboembolickou nemocí. Výše plazmatické hladiny souvisí s mírou zánětlivé reakce organismu a ruku v ruce ukazuje na možné pooperační anastomotické nebo septické komplikace. V dnešní době fast track surgery je výhodné stanovit cut-off hodnotu CRP v daný pooperační den, díky které víme, že je předpoklad nekomplikovaného hojení, nebo že máme pátrat po možné komplikaci. Když vyloučíme respirační nebo močové infekty, popřípadě infekci v oblasti operační rány je nasnadě uvažovat o anastomotickém leaku. Námi zjištěna signifikantní hodnota byla 131,8 mg/L odebrána 4. pooperační den se senzitivitou 94,7 % a specificitou 72,5 %. Toto zjištění je potvrzeno mnoha studiemi s podobnými výsledky. Kupříkladu Welsch uvádí sérovou hladinu CRP 140mg/L 3. pooperační den se sensitivitou 80 % a specificitou 81 % [94]. Studie Chandrova udává 125mg/L 4. pooperační den se senzitivitou 83,33 % a specificitou 91,7 % [95]. Studie Ramanathanove uvádí hodnotu 140 mg/L 3. pooperační den. Zároveň srovnává hodnoty pro klasickou a laparoskopickou chirurgii se závěrem, že pokud dojde k infekčním komplikacím, není signifikantního rozdílu v hodnotách CRP pro jednotlivé metody. U nekomplikovaného výkonu jsou všeobecně hodnoty CRP nižší ve prospěch laparoskopie [96].

11.3 Lokální výkony u rektálních neoplázií

Materiál a metoda

Do souboru byli zařazeni všichni nemocní, kteří podstoupili na I. Chirurgické klinice v období od 1.1.2010 do 1.1.2020 lokální výkon metodou TEM (transanální endoskopická mikrochirurgie). Indikačním kritériem byl věk nad 18 let, podmínka, že tumor je menší než 1/3 obvodu rekta, že je menší než 4 cm v průměru, že není fixován ke spodině, že je možno dosáhnout 3 mm bezpečnostního lemu a že v případě maligního tumoru je grading 1-2 tedy dobře až středně diferencovaný karcinom a maximálně T2 stádium (tato podmínka byla později v souladu s obecným názorem upravena na stádium T1). Další podmínkou bylo vyloučení uzlinových a vzdálených metastáz. Sledovali jsme délku výkonu, kvalitu preparátu, výskyt pooperačních komplikací. Výsledky jsme nakonec srovnali s dostupnými údaji pro v současné době moderní endoskopickou submukózní resekci prováděnou endoskopisty.

Stran samotného operačního výkonu byl použit operační rektoskop firmy Wolf. Před operací nemocní podstoupili ortográdní střevní přípravu, poloha nemocného na operačním stole byla upravena dle lokalizace léze. Rektoskop se zavedl po šetrné ale vydatné divulzi a použili se jak standartní nástroje, tak i harmonický skalpel. Sutura byla provedena pokračujícím vstřebatelným stehem a celý výkon probíhal v profylaktickém antibiotickém krytu.



Všichni nemocní před operací podstoupili endoskopické vyšetření s histologickou verifikací léze. Následně pak podstoupili endosonografické vyšetření (endo UZ), alternativně pak v pozdější době MRI vyšetření a CT vyšetření jater a plic k vyloučení generalizace maligního onemocnění. Během samotné operace byla provedena transmurální resekce s bezpečnostním 1 centimetrovým lemem.

Výsledky

Do souboru bylo celkem zařazeno 329 nemocných. Z toho bylo 165 mužů (50,2 %) a 164 žen (49,8 %). Indikace k výkonu pro zhoubný nebo nezhoubný tumor byla 305 (92,7 %) méně častými indikacemi byli plastika stenózy rekta po předchozí chirurgické intervenci 9 (2,7 %), drenáž perirektální patologické kolekce 6 (1,8 %), zástava krvácení z tumoru, nebo po hemorhoidektomii 5 (1,5 %) a odstranění vředové léze rekta 4 (1,2 %). Průměrná délka výkonu byla 44,75 minut.

Ve 305 (92,7 %) případech byl indikací k výkonu zhoubný či nezhoubný nádor. Z tohoto počtu nádorů byl benigní tumor odstraněn u 227 (74,4 %) pacientů. U dvou nemocných vzhledem k velikosti v několika sezeních. Recidivy po odstranění benigních nádorů se vyskytly u 18 (8 %) pacientů. Z toho u 5 (2,2 %) se jednalo o recidivy opakované. Recidivy byly řešeny opět pomocí TEM.

Pro maligní nádor bylo operováno celkem 78 (25,6 %) nemocných. Stadium T1 se vyskytovalo ve 33 (42,3 %) a T2 v 14 (18 %) případech, ve 2 (2,5 %) preparátech bylo popsáno stadium T3. Grading ani v jednom případě nepřekročil stupeň G2. Lokální recidivu jsme zaznamenali v 6 (7,7 %) případech. U třech nemocných ve stadiu T3, dva pacienti měli při prvním výkonu potvrzeno stadium T2 a jeden T1. Z tohoto počtu nemocných byli tři nemocní indikováni k amputaci rekta, jeden k přední nízké resekci a dva ke stomii a paliativní onkologické léčbě vzhledem ke generalizaci procesu.

Komplikace nastaly v 21 (6,4 %) případech. U deseti nemocných se jednalo o krvácení, z toho tři si vyžádali chirurgické ošetření. Tři pacienti byli revidováni pro peritonitidu při dehiscenci sutury na horním rektu, komplikace byla řešena resuturou a vzhledem k probíhající peritonitidě odlehčující stomií. U pěti nemocných se vytvořil periproktální absces, který se v jednom případě, vzhledem k septickému stavu, řešil založením stomie. Rektovaginální píštěl

jsme zaznamenali ve třech případech a terapii bylo rovněž založení stomie a sutura fistuly. Pooperační mortalita byla nulová.

Tabulka: soubor pacientů a diagnóz

Polyp		305 / 92,7 %
	benigní	227 / 74,4 %
	maligní	78 / 25,6 %
	Tis	29 / 37,2 %
	T1	33 / 42,3 %
	T2	14 / 18 %
	T3	2 / 2,5 %
Stenóza		9 / 2,7 %
Perirektální kolekce/cysta		6 / 1,8 %
Krvácení		5 / 1,5 %
Vřed		4 / 1,2 %
Celkem		329

Tabulka: komplikace

		Revize	Léčba
Krvácení	10	3	3x opich
Dehiscence anastomózy	3	3	3x resutura + stomie
Periproktální absces	5	5	5x drenáž 1x stomie
Rektovaginální píštěl	3	3	3x stomie
Celkem	21		

11.3.1 Diskuse

Incidence kolorektálního karcinomu je celosvětově neustále vysoká. V ČR 8000 nemocných onemocní a 4500 zemře. Nádory v dolní třetině rekta, tedy do cca 5 cm od anokutánního přechodu, jsou dobře přístupné transanálně, naproti tomu nádory uložené výše zůstávají terapeutickým problémem a jsou odstranitelné konvenčními chirurgickými postupy jako je přední nízká resekce nebo v minulosti využíván transsokrální nebo Kraskeho přístup. V roce 1980-1983 byl profesorem Gerhardem Buessem, v souladu s rozvojem endoskopických technik vypracován zcela nový přístup k řešení nádorů rekta, a to transanální mikrochirurgická technika (TEM). Původní idea byla spojena hlavně s odstraňováním tumorů rekta, TEM si postupně rozšířila své indikační spektrum na stenózy v této oblasti, řešení periproktálních píštělí, abscesů a krvácení z konečníku. Dnes se stává nezbytným vybavením koloproktologických center, jelikož je neodmyslitelnou součástí léčebným algoritmů. Bohužel s klesající četností, mnohdy však neopodstatněně, díky rozmachu endoskopických metod přesně tak, jak jsme to zaznamenali i v našich podmínkách.

Nejčastější indikací k TEM, jak bylo zmíněno dříve zůstávají především maligní a benigní nádory rekta. Z těch méně častých to jsou pánevní abscesy, benigní stenóza, prolaps rekta, perforace rekta, krvácení z rekta, rektouretrální píštěl, kondylomata, fekalom nebo cizí tělesa. Z novějších indikací transrektální totální mezorektální excize [97]. Obecně platí, že vzdálenost léze by neměla být více jak 20 cm na zadní stěně rekta a 12-15 cm na stěně přední. Rozdíl v možnosti zavedení je dán limitací anatomických poměrů sakrální exkavace.

Široké využití lokální excize jako primárního radikálního výkonu u karcinomu rekta je limitováno mírně vyšším počtem lokálních recidiv i když dle dostupných zdrojů není signifikantní rozdíl v lokálních recidivách, celkovém přežití anebo 5. letém disease free intervalu [98]. Je tak možno, ve výjimečných případech, kdy nemocný odmítá radikální výkon, permanentní stomii nebo není pro tento výkon v kondici, nabídnout lokální excizi s uspokojivým výsledkem.

Selekce nemocných a indikace pro lokální excizi nebo abdominoperineální amputaci je dána klinickým stádiem onemocnění a danou pravděpodobností metastázování do lymfatických cest. Riziko je tím vyšší čím pokročilejší je penetrace tumoru stěnou rekta, dále pak je spojeno

s diferenciací buněk nádoru (G1 4 %, G2 18 %, G3 44 %) a s perineurální a endovazální diseminací (38 %). Velikost tumoru je taktéž považována za signifikantní prognostický faktor, zodpovědný za vzestup incidence lokálních recidiv a vzdálených metastáz.

Z těchto důvodů mají být lokální operace tumorů rekta rezervovány pro malé a dobře či středně diferencované adenokarcinomy, infiltrující stěnu rekta maximálně do horní 1/3 submukózy (T1sm1) [99] za této situace je riziko uzlinových metastáz přijatelných 3,1 % [100].

Z technického hlediska můžeme provést radikální lokální resekci cestou endoanální nebo v minulosti využívaným přístupem ze zadní rektotomie, tedy parasakrálním nebo trasnsakrálním. Klasická endorektální technika lokální resekcí tumorů rekta rovněž v současnosti nenachází tak široké uplatnění jako dříve. I po řádné divulzi s použitím ekarterů jsou možnosti resekcí tumorů rekta omezené. Klasicky lze většinou resekovat tumory lokalizované v dolní třetině rekta, zvláště pokud je tumor na zadní či laterální stěně. U tumorů lokalizovaných na přední stěně je přehled horší. Průlom jak ve směru operačním, tak i po kvalitativní stránce přineslo zavedení techniky operace operačním rektoskopem, umožňující s dobrým přehledem operačního pole provedení lokální resekcí tumoru rekta, včetně perirektální tukové tkáně v rozsahu resekcí. Ve srovnání s původní endoanální resekci není rozdíl ve výskytu pooperačních komplikací, ale je signifikantní rozdíl v negativitě resekcí okrajů, míře fragmentace preparátu a v lokální rekurenci, a to vše ve prospěch novější TEM [101].

Jako každá jiná operační metoda i TEM s sebou přináší jisté spektrum komplikací. Mezi nejčastější patří dehiscence anastomózy, pooperační krvácení, zánětlivé komplikace (perianální flegmóna nebo absces) či rektovaginální píštěl. První jmenovaná je obzvláště závažná u lézí, kdy se defekt ve stěně střevní nachází nad peritoneální řasou a vznikne tak přímá komunikace rekta s intraperitoneálním prostorem.

Abychom mohli zvolit optimální taktiku komplexní léčby maligního nádoru konečníku, musí předoperační vyšetření tumoru rekta stanovit přesně lokální a regionální šíření tumoru. Z tohoto důvodu je endorektální ultrasonografie neodmyslitelnou předoperační diagnostickou metodou. V kombinaci se spirální počítačovou tomografií nám spolehlivě stanoví staging onemocnění. Dle některých autorů je místo CT vyšetření plně dostačující rentgenový snímek hrudníku a ultrazvuk jater. Stejnou přesnost stagingu tumoru rekta lze dosáhnout i použitím

MRI. Výsledná senzitivita a specifická T stagingu je pro EUS 79 a 89 %, pro MRI 79 a 85 %, pro N stádium je to 81 a 88 % pro EUS a 83 a 90 % pro MRI [102].

Přesto i tyto metody mají svoje úskalí a endosonografický obraz (uT) nemusí vždy korelovat s histopatologickým nálezem při pooperačním vyšetření preparátu, tedy (pT). Jedná se zejména o nadhodnocení nálezu z důvodu peritumorózní zánětlivé reakce. Ultrazvuk není schopen odlišit nádorovou invazi a zánětlivě změněnou tkáň. Vzhledem k tomu, že taktika komplexní léčby maligních nádorů konečníku je významně ovlivněna předoperačním stanovením stagingu nádoru, může vést chybná interpretace nálezů ke zvolení ne zcela optimálního léčebného postupu.

V současné době dochází k významnému a zároveň i výraznému rozvoji endoskopických terapeutických modalit. Buď samostatně prováděných ve formě endoskopické mukózní nebo submukózní disekce (EMR, ESD) nebo v kooperaci s chirurgem radikálnější kombinované výkony. Ve zkratce uvádíme koloskopicky asistovanou laparoskopickou resekci (CELS) nebo klínovitou resekci (LAWR – laparoscopy assisted wedge resection), která je nejčastěji užívána v oblasti céka. CELS (synonymum i LER – laparo-endoscopic resection) spočívá ve spolupráci chirurga, který pomocí fixačních stehů udržuje střevní lumen napjaté a umožní tak endoskopistovi obříznutí léze s následnou chirurgickou staplerovou resekci a suturu. LAWR využívá pomoc endoskopisty k lokalizaci léze a potvrzení správného naložení laparoskopického staplerového nástroje.

Nesmíme ale ani díky všeobecnému pokroku a posunu léčebných modalit a všudypřítomnému entuziazmu zapomenout na kritické zhodnocení jednotlivých možností a léčebných indikací mající na mysli zejména prospěch nemocného. Polyp nebo časný karcinom rekta lze jistě odstranit metodou EMR nebo ESD, ale mnoha studiemi nebyl prokázán přínos pro nemocného. Arrezova metaanalýza čítající 2077 pacientů a srovnávající ESD versus TEM potvrzuje, a to se statistickou významností, lepší výsledek en bloc resekce (87,8 % vs 98,7 %), R0 resekce (74,6 % vs 88,5 %) a menší riziko nutného abdominálního řešení komplikací (8,4 % vs 1,8 %) ve prospěch TEM. Na druhou stranu připomíná i výhodu ESD, a to, že výkon není nutno absolvovat v celkové anestézii [103]. Radost z tohoto benefitu, ale bohužel kazí extrémní operační čas, který dozajista nebude nemocným vnímán pozitivně. Námi zjištěný

průměrný operační čas byl 44,75 minut naproti tomu Urban ve své habilitační práci zabývající se problematikou ESD uvádí průměr 176 minut [104]. Za zmínku jistě stojí i to, že TEM je možné provést ve spinální anestézii. Se srovnatelnými výsledky a minimální konzumpcí analgetik, u přísně selektovaných nemocných, splňuje podmínky pro one day surgery operativu [105]. Další pokrok ve formě TAMIS (transanal minimally invasive surgery) již dalšího zlepšení nepřinesl. Právě naopak, vzhledem k použité technice není možné ošetřit léze v dolním rektu a je velice komplikované, na rozdíl od TEM provést suturu intraperitoneální stěny rekta jednak z důvodu vzdálenosti jednak z důvodu straty tlaku a následného rozpětí lumen. Hodí se tak především pro léze v oblasti středního rekta. Lze ale prokazatelně konstatovat, že i TAMIS dosahuje lepších výsledků ve srovnání s ESD. Jsou to obě zavedené operační metody schopné dosáhnout kompletního preparátu i en bloc resekce, ve zkušených rukách bez nutnosti konverze. Pro TAMIS hraje signifikantně nižší perioperační krvácení [(4.2±1.6) ml vs. (6.2±2.1) ml], nižší pooperační vnímání bolesti [18.8 % (6/32) vs. 2.9 % (1/35), P=0.048] a nižší incidence pooperačního krvácení [9.4 % (3/32) vs. 20.0 % (7/35), P=0.310] [106]. Proti, ve srovnání s TEM, hrají značné limitace a vysoká cena.

Nelze na závěr nepřipomenout metodu transanální totální mezorektální excize (taTME) jako součást nitrobřišní resekce, která se dle některých autorů stane novým standardem v léčbě tumoru dolního a středního rekta. Dle dostupných současných sdělení je úspěšnost resekce až 89 %. Výskyt pozitivního cirkumferenčního okraje udávají 0–13 % [107]. Údaj zvláště důležitý v otázce lokální recidivy.

12. Závěry

Transanální endoskopická mikrochirurgie se zařadila mezi standardní léčebné postupy. V onkochirurgii časných stádií tumorů rekta je rovnocennou alternativou konvenční chirurgie s výhodou minimální morbiditě a mortality. Významně snižuje výskyt pooperačních komplikací, sexuálních a urologických poruch (známých i jako post ALR syndrom). To však platí za přísného respektování indikačních kritérií se zachováním RO resekce. Bohužel navzdory všem svým výhodám TEM v současné době bojuje o místo s endoskopickými možnostmi léčby, které jsou, i když ne zcela správně, nabízené i pro low risk tumory rekta. Endoskopie má svoje nezastupitelné místo v terapii výše uložených low risk tumoru kolon. Buď samostatně, byť značně komplikovanější na provedení nebo za laparoskopické asistence a kooperace chirurga.

Dalším zkoumáním jsme ověřili stále pevné postavení C reaktivního proteinu v diagnostice pooperačních komplikací. Statistickou ROC analýzou byla zjištěna nejvyšší senzitivita a specificita predikce výskytu komplikací Clavien Dindo stupně III nebo vyšší pro parametr CRP měřený 4. den a cut-off hodnotu CRP = 131,8 (senzitivita 94,7 %, specificita 72,5 %). Z naší práce dále pak vychází, že nebyla prokázána signifikantní závislost výskytu komplikací na věku, BMI, přípravě a akutnosti výkonu.

13. Souhrn

Úvod

V České republice je ročně nově diagnostikováno přibližně 8000 pacientů se zhoubným novotvarem tlustého střeva nebo konečníku, souhrnně označovaným také jako kolorektální karcinom. Ve stejné době na tento nádor přibližně 40 % pacientů zemře. Rakovina tlustého střeva a konečníku je u nás druhým nejčastějším nádorovým onemocněním. Při srovnání s jinými státy je v ČR dokonce nejvyšší výskyt tohoto onemocnění. Karcinom rekta tvoří asi 1/3 tohoto počtu. Léčba samotného karcinomu rekta je mnohem náročnější než léčba rakoviny tlustého střeva, a to díky jeho funkčním a anatomickým poměrům s nutností tumor specifické mezorektální excize se zachováním kontinence nemocného. Díky záludnosti v diagnostice jsou nemocní často diagnostikováni v pokročilém stádiu. Současně probíhající screeningový program se snaží tuto nepříznivou situaci zvrátit. Děje se tak celkem úspěšně a nemocní můžou být léčeni v počátečních stádiích s výrazně lepší prognózou. Cílem práce je zhodnotit možnosti lokálního výkonu u časného rektálního karcinomu, možnosti diagnostiky anastomotického leaku v závislosti od sérové hladiny CRP a zároveň vyhodnotit rizikové faktory mající negativní vliv na hojení kolorektální anastomózy.

Materiál a metoda

Práce byla složena ze tří samostatně hodnocených částí. Do první části, která byla podpořena grantem IGA_LF_2017_027 byli zařazeni všichni pacienti, kteří podstoupili v období od března 2017 do března 2018 střevní chirurgický výkon na I. chirurgické klinice FN Olomouc. Podmínkou bylo provedení střevní anastomózy. Sledovali jsme vzniklé pooperační komplikace, hodnotili je dle Clavien Dindo klasifikace a srovnávali se získanými demografickými údaji a rizikovými faktory. Druhá část práce částečně navazovala. Cílem bylo, srovnání zjištěných komplikací a sérových hodnot CRP, stanovit který pooperační den by se měl provádět odběr CRP a jestli je zjistitelná hodnota, která by nám predikovala komplikace v hojení anastomózy. Třetí část hodnotila v rozmezí 10 let indikace, terapeutické možnosti, výsledky a komplikace lokálních výkonů u tumoru rekta ve srovnání s endoskopickou submukozní disekcí jako další alternativou k výkonu. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 22. Normalita dat byla ověřována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

Výsledky

V sledovaném období bylo odoperováno celkem 178 nemocných. Z toho 101 mužů (56,7 %) a 77 žen (43,3 %). Průměrný věk operovaných byl $62,6 \pm 14,6$ let (24-92), průměrné BMI $26,52 \pm 5,02$ (13,76-50,8). Nekuřáků bylo v dané sestavě 146 (82 %), kuřáku 32 (18 %). 153 výkonů bylo plánovaných (86 %) a 25 akutních (14 %). 63 pacientů (35,4 %) bylo bez komplikací u 115 ti (64,6 %) pacientů se komplikace vyskytla. Komplikaci Clavien Dindo I. stupně mělo 29 pacientů (16,3 %), II stupně 59 pacientů (33,1 %), IIIa stupně 5 nemocných (2,8 %), IIIb stupně 13 nemocných (7,3 %), IVa stupně 4 nemocní (2,2 %), IVb 1 nemocný (0,6 %) a V stupně tedy i potvrzenou mortalitu 4 nemocní (2,2 %).

U všech nemocných byla retrospektivně zaznamenávaná hladina CRP v rozmezí 0. až 15. pooperačního dne. Nejvyšší senzitivita a specifická predikce výskytu komplikací Clavien Dindo stupně III nebo vyšší byla zjištěna pro parametr CRP měřený 4. pooperační den a cut-off hodnotu CRP = 131,8 (senzitivita 94,7 %, specifická 72,5 %).

Do třetí části studie bylo zařazeno 329 nemocných. 165 mužů (50,2 %) a 164 žen (49,8 %). Nejčastější indikací byl tumor (92,7 %), z toho 74,4% benigní a 37,2% maligní, další pak stenóza rektu (2,7 %), drenáž patologické kolekce (1,8 %), zástava krvácení z tumoru (1,5 %) a odstranění vředové léze rektu 4 (1,2 %). Průměrná délka výkonu byla 44,75 minut. Komplikace nastaly v 6,4 % případech.

Závěr

V první části práce nebyla prokázána signifikantní závislost výskytu komplikací na věku, BMI, přípravě a akutnosti výkonu. Ve druhé části práce pak byla ROC analýzou zjištěna se statistickou významností nejvyšší senzitivita a specifická predikce výskytu komplikací Clavien Dindo stupně III a vyšší pro CRP měřené 4. den a cut-off hodnotu 131,8 (senzitivita 94,7 %, specifická 72,5 %). V třetí části práce bylo potvrzeno, že transanální endoskopická mikrochirurgie patří mezi standardní léčebné postupy low grade karcinomu rektu. Je rovnocennou alternativou konvenční chirurgie s výhodou minimální morbidit, mortality, pooperačních komplikací a s akceptovatelnou mírou lokální rekurence.

Klíčová slova

Adenokarcinom rektu – TEM – low-grade tumor – komplikace – rizikové faktory – CRP

14. Summary

Introduction

Yearly about 8000 new patients with colon or rectal cancer, in summary, called colorectal cancer, are diagnosed in the Czech republic. At the same time, about 4000 patients died due to this diagnosis. Colorectal cancer is in our country the second most common type of carcinoma. And in comparison with other countries is the incidence in the Czech republic even the highest. Rectal cancer makes one third from this number. To treat rectal cancer is more difficult than colon cancer because of functional and anatomical relations with the need for tumor-specific mesorectal excision and to preserve the continence of patients. Thanks to insidious in diagnose patients are diagnosed in advance stages of the disease. Currently, an ongoing screening program tries to reverse this adverse condition. It is made overall successful an patients can be treated in a lower stage of disease with better prognosis. The study aims to evaluate the possibilities in local treatment modalities of early rectal cancer, to evaluate the option to diagnose anastomotic leakage in dependency of CRP serum level and to evaluate risk factors causing unfavorable healing of colorectal anastomoses.

Material and method

The study was compound from three separately rated parts. The first part, that was supported by IGA_LF_2017_027 grant, were included all patients undergoing surgical colonic resection at I. Surgical clinic, Faculty hospital Olomouc between March 2017 and March 2018. The condition was to proceed colonic anastomosis. We were following ongoing complications, evaluating them with Clavien Dindo classification and comparing acquired results to demographic data and risk factors. The second part was following the first one. The study aim was, with comparison acquired data of complications and CRP serum level, to evaluate in which day should be blood test taken and if it is possible to determine blood level that will predict anastomosis healing complications. The third part rates indications, therapeutic modalities, results and complications in 10 year period and compares them to endoscopic submucosal dissection as a second treatment modality.

The results were statistically processed and evaluated using IBM SPSS Statistics software version 22. The normality of data was authenticated by the Shapiro-Wilk test. P values less than 0.05 were considered significant.

Results

There was totally 178 patients operated in the following time period. 101 men (56,7 %) and 77 women (43,3 %). The median age was $62,6 \pm 14,6$ years (24-92), median BMI $26,52 \pm 5,02$ (13,76-50,8). In the study was 146 (82 %) non-smokers and 32 (18 %) smokers. 153 procedures was planned (86 %) and 25 acute (14 %). 63 patients (35,4 %) was without complications and in 115 (64,6 %) complications occurred. Stage I of Clavien-Dindo classification had 29 patients (16,3 %), stage II 59 patients (33,1 %), stage IIIa 5 patients (2,8 %), stage IIIb 13 patients (7,3 %), stage IVa 4 patients (2,2 %), IVb 1 patient (0,6%) and stage V, also means dead in the study, 4 patients (2,2 %).

We have retrospectively written down all CRP levels from day 0. to 15. The highest sensitivity and specificity for prediction Clavien Dindo stage III and more complications were determined for CRP measured at 4. postoperative day and a cut-off level 131,8 (sensitivity 94,7 %, specificity 72,5 %).

In the third part of the study was involved 329 patients. 165 men (50,2 %) and 164 women (49,8 %). The most often indication was tumor (92,7 %), from this 74,4% benign and 37,2% malignant, than rectal stenosis (2,7 %), drainage of pathological collection (1,8 %), blood loss from tumor (1,5 %) and removing of ulcer lesions 4 (1,2 %). The average time of the procedure was 44,75 minutes. Complication occurred in 6,4 % of cases.

Conclusion

The first part of the study was not demonstrated statistically significant dependence of age, BMI, bowel preparation and urgency for surgery compared to complication appearance. Next, in the second part of the study was, with the use of statistic ROC analyzation, demonstrated, with statistically significance, that the highest sensitivity and specificity for Clavien Dindo stage III and more complication was for CRP measured 4th postoperative day and cut-off serum level 131,8 (sensitivity 94,7 %, specificity 72,5 %). In the third part of the study was confirmed that the transanal endoscopic microsurgery is a gold standard for low-risk rectal cancer treatment. It is an equivalent alternative to standard surgery with the advantage of less morbidity, mortality, postoperative complications and with acceptable local recurrence risk.

Key words

Rectal adenocarcinoma – TEM – low-grade tumor – complications – risk factors – C-reactive protein

15. Literatura

1. https://www.svod.cz/graph/?sessid=5ui247b31c527uplu08t5hj5b0&typ=incmor&diag=C18-C21&pohl=&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2017&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=
2. https://www.svod.cz/graph/?sessid=5ui247b31c527uplu08t5hj5b0&typ=incmor&diag=C18-C21&pohl=&kraj=&vek_od=1&vek_do=18&zobrazeni=table&incidence=1&mortalita=1&mi=0&vypocet=w&obdobi_od=1977&obdobi_do=2017&stadium=&t=&n=&m=&pt=&pn=&pm=&t=&n=&zije=&umrti=&lecba=
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
4. Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum* 1980;23:432–41.
5. Fleshman JW, Smallwood N. Current Concepts in Rectal Cancer *Clin Colon Rectal Surg.* 2015 Mar; 28(1): 5–11. doi: 10.1055/s-0035-1545064
6. Pelikán A. Rakovina hrubého čreva a konečníka. *Osveta*, 1985, 150-166.
7. Miles WE. A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908;2:1812–3.
8. Ruo L, Guillem JG. Major 20th-century advancements in the management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:563–78.
9. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Dis Colon Rectum* 1984;27:208–19.
10. Miles WE. Cancer of the rectum (Lettsomian lectures). *The Medical Society's Transactions.* London: Harrison and Sons; 1926. p. 1–72.
11. Čárský K. Ca colonis et recti. *Bratisl. Lek. Listy*, 29, 1949, 41-43.
12. Balfour DC. A method of anastomosis between sigmoid and rectum. *Dis Colon Rectum* 1984;27:559–62.

13. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*; 1983:159–63
14. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Dis Colon Rectum* 1984;27:419–29.
15. Guňková P, Dostalík J, Martínek L, Guňka I, Pelikán A, Anděl P, Rydlová M, Vávrová M. Historie léčby karcinomu rekta *Rozhl. Chir.*, 2006, roč. 85, č. 2, s. 74–77.
16. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479–82
17. Hojo K, Vernava AM, Sugihara K, Katumata K. Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1991;34:532–9.
18. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 135:1079–99. [PubMed: 18773902]
19. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut*. 2008; 57:941–50. [PubMed: 18364437]
20. Zeichner SB, Raj N, Cusnir M, Francavilla M, Hirzel A. A de novo germline APC mutation (3927del5) in a patient with familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:315-323.
21. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5(1):19–27.
22. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 1423-1431. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x
23. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
24. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:22.
25. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003;2:43-55.

26. Zeichner SB, Raj N, Cusnir M, Francavilla M, Hirzel A. A de novo germline APC mutation (3927del5) in a patient with familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Clin Med Insights Oncol* 2012;6:315-323.
27. Attard T. Peutz-Jeghers Syndrome. Medscape Reference. December 2014; <http://emedicine.medscape.com/article/182006-overview>.
28. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-1329.
29. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748-755.
30. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007;(150):1–180.
31. Wei PL, Lin SY, Chang YJ. Cigarette smoking and colorectal cancer: From epidemiology to bench. *Journal of Experimental and Clinical Medicine(Taiwan)*, 3(6), 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.jecm.2011.10.002>
32. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(3):168–178. doi:10.1055/s-0037-1602237
33. Ekobom A, Helmick C, Zach M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–1233.
34. Stidham RW, Higgins PDR. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018;31(3):168–178. doi:10.1055/s-0037-1602237
35. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9872–9881. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9872
36. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):153-173. DOI: 10.3978/ j.issn.2078-6891.2012.030
37. Chen JS, Hsieh PS, Chiang JM, et al. Clinical outcome of signet ring cell carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the colon. *Chang Gung Med J* 2010;33:51-7.
38. Burch JA, Soares-Weiser K, John DJB, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal

cancer: a systematic review. *Journal of Medical Screening*, 14(3), 132–137.

<https://doi.org/10.1258/096914107782066220>

39. 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. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1541-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x. Epub 2008 May 13.
40. Dodou D, de Winter JC. The relationship between distal and proximal colonic neoplasia: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2012. 27(3): 361-70
41. Swiderska M, Choromanska B, Dabrowska E, Konarzewska-Duchnowska E, Choromanska K, Szczurko G, Mysliwiec P, Dadan J, Ladny JR, Zwierz K. The diagnostics of colorectal cancer *Contemp Oncol (Pozn)* 2014; 18 (1): 1–6
42. Peach G, Kim C, Zacharakis E, Purkayastha S, Ziprin P. Prognostic significance of circulating tumour cells following surgical resection of colorectal cancers: a systematic review. *Br J Cancer*. 2010;102(9):1327–1334. doi:10.1038/sj.bjc.6605651
43. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, Picus J, Morse M, Mitchell E, Miller MC, Doyle GV, Tissing H, Terstappen LW, Meropol NJ. Relationship of Circulating Tumor Cells to Tumor Response, Progression-Free Survival, and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol*. 2008 Jul 1;26(19):3213-21. doi: 10.1200/JCO.2007.15.8923.
44. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy: the National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–81.
45. Iannone A, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017. 15(11): p. 1684- 1697e11.
46. Rahmi G, et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(2): p. 288-98.
47. Brown SR, et al. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 7;4:CD006439

48. Levin TR, Zhao W, Conell C, et al. Complications of Colonoscopy in an Integrated Health Care Delivery System. *Ann Intern Med.* 2006;145:880–886. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-12-200612190-00004>
49. Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L, Rutqvist LE, Wilking N. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):980-7.
50. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, Cunningham D, Cook GJR. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases—comparison with CT and liver MRI *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2008, Volume 35, Number 7, Page 1323
51. Lee EJ, Lee JB, Lee SH, et al. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection–precutting, and endoscopic submucosal dissection *Surg Endosc* (2012) 26: 2220. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2164-0>
52. Carrara A, Mangiola D, Pertile R, et al. Analysis of risk factors for lymph nodal involvement in early stages of rectal cancer: when can local excision be considered an appropriate treatment? Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:438450. doi:10.1155/2012/438450
53. Winawer SJ, O'Brien MJ. Management of malignant polyps. In: *Colonoscopy: Principles and Practice.* 2nd edition, Blackwell Publishing Ltd. 2009, 401–411.
54. Simorov A, Shaligram A, Shostrom V, Boilesen E, Thompson J, Oleynikov D. Laparoscopic colon resection trends in utilization and rate of conversion to open procedure: a national database review of academic medical centers. *Ann Surg.* 2012;256:462–468
55. Yeo H NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE implementation Uptake Report: Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer; 2010..
56. den Dulk M, et al. The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: The European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 45, Issue 7, 1175 – 1183

57. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*, 94: 232-238. doi:10.1002/bjs.5489
58. Beck DE, Karulf RE. Laparoscopic-assisted full-thickness endoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1993;36(7):693–695
59. Garrett KA, Lee SW. Combined Endoscopic and Laparoscopic Surgery, *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28:140–145.
60. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
61. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
62. Jarrar A, et al. An Up-to-date predictive model for rectal cancer survivorship reflecting tumor biology and clinical factors, *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.10.036>
63. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Truan N, Pire G, Alvarez P. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma. *Am. J. Surg.* 2005; 190: 376–382.
64. Suarez J, Jimenez J, Vera R. Stent or surgery for incurable obstructive Colorectal cancer: an individualized decision. *Int. J Colorectal Dis.* 2010; 25: 91–96.
65. Ryska M, Langer D. Chirurgická lečba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*, 2013; 7: 179–182.
66. Rahbari NN, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*.2010;147(3):339-51
67. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462-79
68. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:890.
69. Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, et al. High tie of the inferior mesenteric artery in distal colorectal resections—a safe vascular procedure. *Int J Colorectal Dis* 1995;10(1):29–32

70. Roos D, Dijkstra LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2013; 100: 1579–1588
71. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Balzarotti R, Avenia N, Mariani E et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2014; 16: O35–O42
72. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, et al. Stapled versus hand - sewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD003144
73. Jung B, Pahlman L, Nystrom PO, Nilsson E: Multicentre randomized clinical trial of mechanical bowel preparation in elective colonic resection. *Br J Surg* 2007, 94:689-695.
74. Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: a literature survey. *Colorectal Dis* 2014; 16: O154–O160
75. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN. Norwegian Rectal Cancer group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51–57
76. Chang JS, Keum KC, Kim NK, Baik SH, Min BS, Huh H, et al. Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg* 2014; 259:516–521
77. Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjödahl R, Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 41-47
78. Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, Park JJ, Marecik S, Harrison JL, Prasad LM, Abcarian H. Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg* 2014; 38: 985-991
79. Sirois-Giguère E, Boulanger-Gobeil C, Bouchard A, Gagné JP, Grégoire RC, Thibault C, Bouchard P. Transanal drainage to treat anastomotic leaks after low anterior resection for rectal cancer: a valuable option. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 586-592
80. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc* 2008; 22: 1818-1825

81. Cooper CJ, Morales A, Othman MO. Outcomes of the use of fully covered esophageal self-expandable stent in the management of colorectal anastomotic strictures and leaks. *Diagn Ther Endosc* 2014; 2014
82. Haito-Chavez Y, Law JK, Kratt T, Arezzo A, Verra M, et al. International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). *gastrointest Endosc* 2014; 80: 610-622
83. Arezzo A, Verra M, Reddavid R, Cravero F, Bonino MA, Morino M. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. *Surg Endosc* 2012; 26: 3330-3333 [PMID: 22580885 DOI: 10.1007/s00464-012-2340-2]
84. Chopra SS, Mrak K, Hünerbein M. The effect of endoscopic treatment on healing of anastomotic leaks after anterior resection of rectal cancer. *Surgery* 2009; 145: 182-188
85. Blumetti J, Abcarian H. Management of low colorectal anastomotic leak: preserving the anastomosis, *World J Gastrointest Surg* 2015 December 27; 7(12): 378-383
86. Boushey R, Williams LJ. Management of anastomotic complications of colorectal Surgery Official reprint from UpToDate www.uptodate.com ©2016 UpToDate
87. Martínez-Serrano MA , Parés D, Pera M, Pascual M, Courtier R, Egea MJ, Grande L. Management of lower gastrointestinal bleeding after colorectal resection and stapled anastomosis *Tech Coloproctol.* 2009;13:49-53
88. Ma JJ, Ling TL, Lu AG, Zong YP, Feng B, Liu XY, Wang ML, Li JW, Dong F, Zang , Zheng MH. Endoscopic management for the assessment and treatment of anastomotic bleeding in laparoscopic anterior resection for rectal cancer . *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2014;24(5):465-9
89. van Vledder MG, Doornebosch PG, de Graaf EJ. Transanal endoscopic surgery or complications of prior rectal surgery. *Surg Endosc.* 2016 Dec;30(12):5356-5363. Epub 2016 Apr 8. DOI: 10.1007/s00464-016-4888-8
90. Arolfo S. An update of diagnosis and treatment of anastomotic complications after rectal surgery, *Società Italiana di Chirurgia Colo Rettale* www.siccr.org 2015; 43: 361-375
91. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187-196.

92. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T et al. Identifying important predictors of anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 2013; 257(1):108-13.
93. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles PE et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery, *World J Surg.* 2010; 34(4):808-14.
94. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Dec;22(12):1499-507. Epub 2007 Jul 17
95. BJ Sharath Chandra, Sanjay Kumar, Suraj Girish. Evaluation of C- reactive protein as an early predictor of septic complications after elective colorectal Surgery, *International Journal of Applied Research* 2015; 1(13): 28-37
96. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. Impact of Open Versus Laparoscopic Resection for Colon Cancer on C-Reactive Protein Concentrations as a Predictor of Postoperative Infective Complications. *Ann Surg Oncol* (2015) 22:938–943
97. García-Flórez LJ, Otero-Díez JL. Local excision by transanal endoscopic surgery. *World J Gastroenterol* 2015; 21(31): 9286-9296
98. Shaikh I, Askari A, Ouru S, Warusavitarne J, Athanasiou T, Faiz O. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* (2015) 30:19–29
99. M. Morino, A. Arezzo, M. E. Allaix. Transanal endoscopic microsurgery. *Tech Coloproctol* (2013) 17 (Suppl 1):S55–S61 DOI 10.1007/s10151-012-0936-0
100. Řezáč T., Stašek M., Zbořil P., Neoral Č. Laparoskopicky asistovaná polypektomie – naše zkušenosti a přehled literatury. *Miniinvazivna chirurgia a endoskopia* IV/2019
101. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O'Connell PR, Winter DC. Transanal Endoscopic Microsurgery Versus Standard Transanal Excision for the Removal of Rectal Neoplasms: A Systematic Review and Meta-analysis *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 254–261

102. Chan BPH, Patel R, Mbuagbaw L, Thabane L, Yaghoobi M, EUS versus magnetic resonance imaging in staging rectal adenocarcinoma: a diagnostic test accuracy meta-analysis, *Gastrointest Endosc.* 2019 Aug;90(2):196-203.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.217
103. Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, et al. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. *Surg Endosc.* 2014;28(2):427–38.
104. Urban O., Postavení endoskopických metod v léčbě časných kolorektálních neoplázií, 2017
105. Arezzo A, Cortese G, Arolfo S, Bullano A, Passera R, Galietti E, Morino M. Transanal Endoscopic Operation (TEO®) under spinal anaesthesia. *Br J Surg.* 2016;103(7):916–20.
106. Yao J, Liao XJ, Mao WM, Wu WJ, Yu YY, Yang GG. A comparison of colonoscopy - assisted transanal minimally invasive surgery via glove port and endoscopic submucosal dissection in the treatment of early rectal tumors. *Chin J Gastrointest Surg*, 2019,22(7): 656-661. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.010
107. Zhang C., Sylla P., Lee S.W. et al. Current Endoluminal Approaches: Transanal Endoscopic Microsurgery, Transanal Minimally Invasive Surgery and Transanal Total Mesorectal Excision Advanced Colonoscopy and Endoluminal Surgery, DOI 10.1007/978-3-319-48370-2_22

16. Přehled publikací a přednášek autora

16.1 Práce související s dizertační prací

Původní vědecké práce

1. Řezáč T, Stašek M, Zbořil P, Vomáčková K, Bébarová L, Hanuliak J, Neoral Č. Necrotizing pelvic infection after rectal resection. A rare indication of endoscopic vacuum-assisted closure therapy. A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2019;61:44-47. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.06.054
2. Řezáč T., Stašek M., Zbořil P., Neoral Č. Laparoskopicky asistovaná polypektomie – naše zkušenosti a přehled literatury, Miniinvazivna chirurgia a endoskopia, chirurgia súčasnosti 4/2019 str 15-20
3. P. Zbořil, T. Řezáč, I. Klementa, L. Starý, P. Skalický, K. Vomáčková: Chirurgická léčba pokročilých stádií hemoroidální nemoci, Miniinvazivna chirurgia a endoskopia, chirurgia súčasnosti 3/2019 str 9-14

Přednášky a poster

1. XIV. dny mladých chirurgů prof. Čárského, Seč, 5-6.6.2014, Přínos magnetické rezonance v diagnostice a léčbě karcinomu rekta, Řezáč T., Zbořil P., Vysloužil K., Neoral Č. I chirurgická klinika FN a LFUP v Olomouci
2. OSTRAVSKÉ GASTROENTEROLOGICKO - CHIRURGICKO-ONKOLOGICKÉ DNY 2014 11. OSTRAVSKÉ DNY MINIINVAZIVNÍ CHIRURGIE KDE JSOU NAŠE LIMITY? Přínos magnetické rezonance v diagnostice a léčbě karcinomu rekta, Řezáč T., Zbořil P., Vysloužil K., Neoral Č. I chirurgická klinika FN a LFUP v Olomouci
3. XV. Bedrnuv den 15. - 17. 4. 2015 Přínos magnetické rezonance v diagnostice a léčbě karcinomu rekta, Řezáč T., Zbořil P., Vysloužil K., Neoral Č. I chirurgická klinika FN a LFUP v Olomouci
4. XV. Dni mladých chirurgů Prof. MUDr. Stanislava Čárského, DrSc. 5-6.6.2015 Přínos magnetické rezonance v diagnostice a léčbě karcinomu rekta, Řezáč T., Zbořil P., Vysloužil K., Neoral Č. I chirurgická klinika FN a LFUP v Olomouci

16.2 Ostatní práce

Původní vědecké práce a kazuistiky

1. Bébarová L, Stašek M, Szkorupa M, Řezáč T, Skalický P, Horáková M, Dostálová K, Loveček M. Fistuloklyza jako metoda zajištění výživy u pacienta s vysokoobjemovou enteroatmosférickou píštělí – kazuistika. *Rozhl Chir*, v recenzním řízení.
2. Bébarová L, Řezáč T, Šimek M, Neoral Č. Krvácení do hrudní stěny jako komplikace antikoagulační léčby – kazuistika. *Rozhl Chir* 2013;92:95–97.

3. Stašek M, Řezáč T, Bébarová L, Tüdös Z, Prášil P, Gabrhelík T. Komplexní regionální bolestivý syndrom při léčbě ran. Hojení ran 2013;2:21–24.
4. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Skopal F, Klos D, Neoral Č. Význam včasné chirurgické intervence v terapii nekrotizující vaskulitidy. Rozhl Chir 2012;92:87-89.
5. Stašek M, Košťálek V, Bébarová L, Řezáč T. Zevní fixace v léčbě hluboké infekce při syndromu diabetické nohy. Hojení ran 2011;2(5):4-8.

Přednášky a postery

1. Řezáč T., Klos D., Bébarová L., Neoral Č., Plastika tříselné kýly – zkušenosti z našeho pracoviště, XIII. Bedrnův den – Hradec Králové, 28-29.4.2011
2. Řezáč T., Klos D., Loveček M., Neoral Č., Laparoskopická cholecystektomie – dlouhodobé výsledky na I. chirurgické klinice FN v Olomouci, XI. dni mladých chirurgů, Bratislava, 9-10.6.2011
3. Řezáč T., Klos D., Bébarová L., Stašek M., Neoral Č., Pyleflebitída vena mesenterica superior jako vzácná komplikace akutní apendicitidy, Pracovní den Sekce mladých chirurgů: Naše chyby a omyly V, Hradec Králové, 10.11.2011
4. Řezáč T., Bébarová L., Stašek M., Neoral Č., Spontánní ruptura jícnu – raritní náhla příhoda XIII. dni mladých chirurgů Senec 7-8.6.2013
5. Řezáč T., Bébarová L., Stašek M., Neoral Č., Kdo viděl snímek, aneb kde se stala chyba? Pracovní den sekce mladých chirurgů ČCHS – naše chyby a omyly VII., Ještěd
6. Bébarová L, Zbořil P, Szkorupa M, Řezáč T, Neoral Č. Psoatický absces – perforovaná apendicitida nebo tumor? XVII.dni mladých chirurgů prof.MUDr. Stanislava Čárského, DrSc., 8.-9.6.2017, Senec
7. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Neoral Č. Moderní metody débridementu v ambulanci chirurga. konference Hojení ran v kostce, 2.3.2016 Olomouc
8. Bébarová L, Stašek M, Řezáč T, Klementa I, Neoral Č. Open abdomen jako následek anastomotické komplikace na trávicím traktu – kasuistiky. XXII. pražské chirurgické dny, 18.-19.5.2015 Praha
9. Bébarová L, Stašek M, Řezáč T, Neoral Č. Imunosuprese jako příčina komplikací chirurgického výkonu. XIII.dny mladých chirurgů prof.MUDr. S.Čárského, DrSc., 7.-8.6.2013 Senec
10. Bébarová L, Malý T, Řezáč T, Loveček M, Neoral Č. Šťastná apendicitida. Pracovní den sekce mladých chirurgů, Olomouc 22.11.2012
11. Bébarová L, Řezáč T, Stašek M, Skopal F, Neoral Č. Význam včasné chirurgické intervence v terapii nekrotizující vaskulitidy. přednáška XI. dny mladých chirurgů prof. MUDr. S.Čárského, DrSc., 9.-10.6.2011 Bratislava
12. Bébarová L, Řezáč T, Klos D, Šimek M, Neoral Č. Krvácení do hrudní stěny jako komplikace antikoagulační léčby. Pracovní den Sekce mladých chirurgů – 10.-11.11.2011 Hradec Králové
13. Bébarová L, Klos D, Řezáč T, Neoral Č. Plastika tříselné kýly z pohledu začínajícího rezidenta. XIII.Bedrnův den – 28.-29.4.2011 Hradec Králové
14. Řezáč T., Bébarová L., Stašek M, Neoral Č. Sekundární hojení ran po nitrobřišních operacích – možnosti ambulantní péče. I.symposium Chirurgická léčba kožních defektů, Hrotovice 2010

17. Seznam použitých zkratk

AJCC - American Joint Committee on Cancer

AMI - dolní mezenterická artérie

APC - adenomatózní polypóza colon / adenomatous polyposis coli

BMI - body mass index

CEA - karcinoembryonální antigen

CELS - koloskopicky asistovaná laparoskopická resekce

CIMP - CpG island methylator phenotype

CIN - chromozómová instabilita

CRC - kolorektální karcinom

CRO - cirkumferenční resekcční okraj

DNA - deoxyribonukleotidová kyselina

EFTR - endoscopic full thickness resection - endoskopická resekce v plné tloušťce

ELP - endolaparoskopická polypektomie / endolaparoscopic polypectomy

EMR - endoskopická mukózní resekce

ESD - endoskopická sbmukózní disekce

FAP - Familiární adenomatózní polypóza

FOBS - Fecal occult blood testing

GLOBOCAN - Global cancer observatory

HNPCC - Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer / hereditární nepolypózní kolorektální karcinom

IL6 – interleukin 6

KRK - kolorektální karcinom

LAEP - Laparoskopicky asistovaná endoskopická polypektomie

LAER - laparoscopy-assisted endoscopic resection

LAWR - laparoscopy assisted wedge resection

LMCP - laparoskopicky monitorovaná koloskopická polypektomie / laparoscopically monitored colonoscopic polypectomy

LST -lateral spreading tumor

MSI - mikrosatelitová instabilita

MUTYH - mutY DNA glycosylase

PJS - Peutz-Jeghers syndrom

SVOD - Systém pro Vizualizaci Onkologických Dat

TAMIS - transanal minimally invasive surgery

TEM - transanal endoscopic microsurgery

TEO - transanal endoscopic operation

TNF- α – tumor nekrotizující faktor α

TOKS - test na okultní krvácení ze stolice

UICC - Union Internationale Contre le Cancer