

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI**

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

**Ústav radiologických metod**



Maximilián Ačjak

**Prevenia spojená s diagnostikou kolorektálneho  
karcinómu a jeho následnou liečbou**

Bakalárska práca

Vedúci práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2020

Čestne prehlasujem, že všetky citácie, ktoré som v tejto práci od citoval, sú len z uvedených bibliografických a elektronických zdrojov, ktoré som v nej použil, pričom som túto bakalársku prácu vypracoval samostatne.

Olomouc 30. apríla 2020

-----  
podpis

Touto cestou vyslovujem poďakovanie pani MUDr. Yvone Klementovej za potrebné konzultácie, odborné vedenie, cenné rady a pripomienky pri vypracovaní mojej bakalárskej práce.

# ANOTÁCIA

**Typ záverečnej práce:** Bakalárska práca

**Téma práce:** Kolorektálny karcinóm

**Názov práce:** Prevencia spojená s diagnostikou kolorektálneho karcinómu a jeho následnou liečbou

**Názov práce v AJ:** Prevention linked to diagnostics and treatment of colorectal carcinoma

**Dátum zadania:** 22.11.2019

**Dátum odovzdania:** 18.05.2020

**Vysoká škola, fakulta, ústav:** Univerzita Palackého v Olomouci  
Fakulta zdravotnických věd  
Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Maximilián Ačjak

**Vedúci práce:** MUDr. Yvona Klementová

**Oponent práce:** MUDr. Vlastislav Šrámek, Ph.D., MBA

**Abstrakt v SJ:** Táto bakalárska práca zhrňa informácie hlavne o prevencii a diagnostike kolorektálneho karcinómu. Charakterizuje druhy prevencie a ich význam v ochrane pred kolorektálnou rakovinou. Prevencia nadväzuje na diagnostiku a jej nové metódy napríklad v podobe kapsulovej kolonickej endoskopie. Ďalej popisuje spôsoby liečby, ich vzájomné prepojenie a nežiadúce účinky liečby.

**Abstrakt v AJ:** This bachelor thesis summarizes information mainly about prevention and diagnosis of colorectal carcinoma. It characterizes types of prevention and their importance in the protection against colorectal cancer. Prevention is linked to diagnostics and new methods, for example in the form of CCE. It further describes methods of treatment, their interconnection and unwanted effects of treatment.

**Kľúčové slová v SJ:** kolorektálny karcinóm, prevencia, diagnostika, chirurgická liečba, nežiadúce účinky

**Klíčové slová v AJ:** colorectal carcinoma, prevetion, diagnostics, surgical treatment, unwanted effects

**Rozsah:** 44

# Obsah

Úvod.....	7
1. Kolorektálny karcinóm .....	9
1.1 Epidemiológia KRK .....	9
1.2 Vývoj kolorektálneho karcinómu .....	10
1.3 Primárna prevencia .....	11
1.4 Sekundárna prevencia.....	15
1.5 Terciárna prevencia .....	17
1.6 Kvartérna prevencia.....	18
2. Diagnostika kolorektálneho karcinómu .....	19
2.1 Testy na okultné krvácanie .....	19
2.2 Príprava na kolonoskopické vyšetrenie .....	20
2.3 Kolonoskopické vyšetrenie .....	20
2.4 CT kolonografia .....	21
2.5 CCE – kolonická kapsulová endoskopia .....	22
2.6 Staging KRK.....	22
3. Liečba kolorektálneho karcinómu .....	27
3.1 Kuratívna liečba.....	27
3.2 Chirurgická liečba.....	27
3.3 Rádioterapia .....	29
3.4 Chemoterapia .....	31
3.5 Mutácie RAS a BRAF .....	32
3.6 Imunoterapia .....	33
4. Nežiadúce účinky liečby KRK.....	34
4.1 Komplikácie chirurgického zákroku .....	35
4.2 Komplikácie po ožiarení .....	35
4.3 Komplikácie pri chemoterapeutickej liečbe .....	36
Záver.....	38
Zoznam bibliografických odkazov .....	39
Zoznam použitých skratiek.....	43

## Úvod

Jedným z najčastejších malígných nádorov tráviaceho traktu je v ekonomicky vyspelých krajinách práve kolorektálny karcinóm (KRK) (Švestka, Krechler, 2016, s. 27). Kolorektálny karcinóm sa celosvetovo radí na druhé miesto čo sa mortality týka u ochoreniach spôsobených rakovinou (John, 2019, s. 59). Českej republike patrí tretie miesto vo výskyte KRK zo všetkých krajín Európy a celosvetovo sa zaradzuje na piate miesto. Každoročne je zistených takmer 8000 prípadov a z toho približne 4000 pacientov tomuto ochoreniu podľahne. Príčinou je odhalenie ochorenia v pokročilejšom štádiu, preto sa šanca na prežitie a úplne vyliečenie zužuje (Vojtěchová et al., 2014, s. 235 – 236).

Najbežnejšie a najfrekvencovanejšie vyskytujúca sa forma KRK je sporadická a tvorí viac ako 80% všetkých tumorov kolorekta, pričom jeho vývoj z adenómu na karcinóm môže trvať 8 – 10 rokov. V tomto časovom rozmedzí je preto možné uskutočniť všetky potrebné kroky a predchádzať tak zle liečiteľnej forme rakoviny (Zavoral et al., 2016, s. 7). Pomocou preventívnych skriningových programov bezpríznakovej populácie je umožnené zachytiť nádorové bujnenie včas, poprípade úplne zabrániť jeho vzniku. Program skriningu bol v ČR zavedený v roku 2000 (Šachlová, Májek, 2015, s. 162).

Vďaka stanoveniu klinickej alebo patologickej klasifikácie je možné rozdeliť nálezy do štádií. Dôležité pre voľbu a hodnotenie liečby je klinické štádium, pričom patologicke štádium podáva najlepšie údaje pre prognostický odhad a prepočet finálnych výsledkov (Sobin, Wittekind, 2004, s. 14 – 21).

Chirurgická liečba KRK patrí k najpoužívanejším metódam a je vykonávaná prioritne. Ide o resekciu lokality, kde došlo k nádorovému bujneniu. Vďaka technologickému rozmachu je možné v dnešnej dobe vykonať všetky resekcie aj pomocou TEM pri tumoroch do 3 cm a zmenšiť tak inváziu a riziká zákroku (Jurga, 2010, s. 940). V spojení s kuratívnu rádioterapiou, ktorá je buď predoperačná alebo pooperačná napomáha liečbe KRK (MOU, 2016, s. 4 – 5). Avšak prepojenie neoadjuvantnej a adjuvantnej rádioterapie nie je odporúčané na základe zvyšujúcej morbidity a neprináša žiadne benefity v danej liečbe ochorenia (Richter et al., 2015, s. 282).

Marginálnym cieľom bakalárskej práce bolo zhrnutie odborných informácií o prevencii KRK a jeho diagnostike.

Zároveň je cieľom tejto práce poukázať na možnosti liečby kolorektálneho karcinómu a ich jednotlivé prepojenia v reálnom čase, pričom sa postupuje v čo najväčšom princípe beneficencie pre každého pacienta jednotlivo. V neposlednom rade bolo cieľom aj poukázať na nežiadúce účinky jednotlivých spôsobov liečby poprípade ako vzniknuté komplikácie liečby liečiť či predchádzať im.

Ako vstupná literatúra pre všeobecný prehľad pred vlastnoručným napísaním bakalárskej práce ma inšpirovali tieto literárne zdroje:

1. G, Vepreková, Suchánek S a Zavoral M. [Colorectal carcinoma]. *Rozhledy V Chirurgii: Mesicnik Ceskoslovenske Chirurgicke Spolecnosti* [online]. 2012, **91**(1), 44-7 [cit. 2019-10-11]. ISSN 00359351.
2. T, Švestka a Krechler T. [Preventing colorectal cancer]. *Casopis Lekarů Ceskych* [online]. 2016, **155**(2), 27-9 [cit. 2019-10-11]. ISSN 00087335.
3. RANC, V. Sekundární prevence kolorektálního karcinomu v systému veřejného zdravotního pojištění ČR. *Revision* [online]. 2011, **14**(4), 159-164 [cit. 201-10-11]. ISSN 12143170.

Použitím rešeršnej činnosti boli nadobudnuté publikácie a odborné články, ktoré boli použité na vytvorenie tejto bakalárskej práce. K vyhľadávaniu použitých zdrojov boli aplikované databázy Scopus, PubMed, Medvik, Google Scholar a Solen. Vyhľadávacím jazykom bol z prevažnej časti český a anglický jazyk, menej bol použitý slovenský jazyk.

Celkovo bolo dohľadaných 68 odborných článkov, no pre použitie tejto bakalárskej práce bolo aplikovaných len 27 článkov. Zvyšné odborné články nespĺňali kritériá pre danú tému a neobsahovali dostatok informácií. Úplný počet dokumentov použitých v tejto práci je 34.



# 1. Kolorektálny karcinóm

Nádorové ochorenia sú v súčasnosti problémom nielen z lekárskeho hľadiska, ale predstavujú aj značnú ekonomickú záťaž, pretože celková liečba takto chorých ľudí je veľmi finančne náročná. Jedným z najčastejších malígnych nádorov tráviaceho traktu je v ekonomicky vyspelých krajinách práve kolorektálny karcinóm (KRK) (Švestka, Krechler, 2016, s. 27).

## 1.1 Epidemiológia KRK

Kolorektálny karcinóm je druhá najčastejšia malignita v ČR (bez nádorov kože) a druhou najčastejšou príčinou smrti na zhubný nádor. Nachádza sa hneď za karcinómom prostaty u mužov a karcinómom mammy u žien. Ročne je diagnostikovaných s karcinómom kolorekta 7800 až 8200 pacientov z toho 3800 až 4200 zomrie na toto malígne ochorenie. V roku 2010 žilo v ČR 50 828 pacientov s KRK. Typický vek českého pacienta s kolorektálnym tumorom je v intervale 63 – 77 rokov. Takmer štvrtina jedincov je však v dobe diagnózy mladšia ako 60 rokov. Pri zahájení skriningového programu je len 47% novotvarov kolorekta diagnostikovaných v rannom, teda liečiteľnom štádiu (Vojtěchová et al., 2014, s. 235 – 236). Počas uplynulých 30 rokov sa jeho výskyt zvýšil až trojnásobne. Počet chorých s KRK každoročne narastá o 2 – 3%. V európskych štatistikách sa KRK stáva najčastejším malígnym ochorením u oboch pohlaví hneď za karcinómom pľúc u mužov a karcinómom prs u žien. V Českej republike je podobne ako aj v ďalších krajinách bývalého východného bloku výskyt KRK celosvetovo najvyšší (Švestka, Krechler, 2016, s. 27). Celosvetovo sa Česká republika umiestnila na 5. mieste čo sa týka výskytu a úmrtia na CRC. V európskom meradle sa za krajinu s najvyšším výskytom KRK považuje podľa epidemiologických výsledkov Slovensko, na druhom mieste sa umiestnilo Maďarsko, pričom tretie miesto patrí práve Českej republike (Schneiderová, Bencko, 2015, s. 178). Z vyššie uvedeného vyplýva, že dlhodobá orientácia na primárnu a sekundárnu prevenciu je potrebná. Výsledky posledných dlhodobých štúdií ukazujú, že návyky k zdravému životnému štýlu patria k základným predpokladom priaznivého rozvoja ľudského organizmu. Spolu s pravidelnou prevenciou predstavuje účinnú formu zníženia výskytu závažných, hlavne nádorových ochorení. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) spolu s ďalšími organizáciami

publikujú pravidelne informácie a hlavne odporúčania, ktoré systematicky navrhujú preventívne opatrenia nielen vo vyspelých krajinách, ale aj rozvojových krajinách s cieľom zníženia výskytu jednotlivých nádorových ochorení (Švestka, Krechler, 2016, s. 27).

## 1.2 Vývoj kolorektálneho karcinómu

Sporadický karcinóm, ktorý tvorí 75 – 80% prípadov, patrí medzi najčastejšie formy KRK. 15 – 20% nádorov je definovaná prítomnosťou KRK u príbuzných 1. stupňa ak nie sú splnené podmienky pre hereditárne syndrómy, vtedy ide o familiárnu formu KRK. Necelých 4 – 5% nádorov je spôsobených hereditárnymi genetickými syndrómami, kde patrí najmä familiárna adenómová polypóza (FAP). Najmenší podiel (1%) na rakovine kolorekta majú nešpecifické črevné zápaly ako Crohnova choroba a ulcerózna kolitída (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s. 41). Väčšina ochorenia vzniká postupným vývojom. Pri vzniku polypu, dochádza ku zmenám v sliznici hrubého čreva a konečníku, čím dochádza k jeho vzniku. Z histologického nálezu je polyp zvyčajne jednoznačnou prekancerózou – adenómom. Tento progresívny vývoj trvá niekoľko rokov a nespôsobuje človeku žiadne komplikácie. Až malígne premeny z adenómu na karcinóm môžu v odstupe niekoľkých mesiacov či rokov spôsobovať prvotné príznaky a problémy. Karcinóm je ochorenie, ktoré v dobe zistenia pretrváva už dlhú dobu (7 – 15 rokov). Zmeny, ktoré sa podieľajú na procese malignizácie v kolorektálny karcinóm pomohli v posledných rokoch charakterizovať poznatky molekulárnej biológie a genetiky. Boli popísané poruchy bunkového cyklu, genetickej výbavy a prirodzeného zániku buniek – apoptózy. Takisto je treba spomenúť, že v procese kancerogenézie sa uplatňujú aj ďalšie faktory, ako napríklad PPAR (receptory aktivované proliferátory peroxizómov), multifunkčné izoenzyémy zo skupiny proteinkinázy C a enterohepatálne recirkulácie toxínov. Niektoré z nich dokonca majú svoje miesto v patogenézi diabetu. Nekontrolovateľnú bunecnú proliferáciu a vznik zhubného nádoru spôsobujú práve tieto procesy. Malígna transformácia adenómového polypu je proces, ktorý prebieha veľmi pomaly v rozmedzí 7 – 10 rokov. Neinvazívny karcinóm, ktorý nezasahuje cez svalovú slizničnú vrstvu nemôže metastázovať, pretože dysplastické zmeny v adenóme sú obmedzené len na sliznicu. Pokiaľ dôjde k prekročeniu tejto vrstvy, dochádza k vzniku metastázujúceho invazívneho karcinómu. Histologicky prevažuje adenokarcinóm, ktorý je najčastejšie

tubulárny (90%) alebo hlienotvorný (10%). Karcinóm z prstencovitých buniek je veľmi zriedkavý.

Významným prognostickým faktorom je histologická diferenciácia karcinómu, podobne ako štádium nádorového ochorenia. Štádiá ochorenia popisuje TNM klasifikácia vychádzajúca z rozsahu postihnutia črevnej steny a prítomnosti regionálnych metastáz lymfatických uzlín alebo vzdialených metastázach, pri doplnení o histopatologické vyšetrenie potom klasifikácia pTNM.

Medzi typické prejavy ochorenia patrí krv v stolici, bolesti brucha, zmeny frekvencie a konzistencie stolice, anemický syndróm, váhový úbytok a nejasné subfebrílie sú až neskoré príznaky, ktoré vedú k odhaleniu obvykle pokročilého ochorenia (Procházka, Chlup, 2008, s. 980 – 981). Príznakom je tiež striedanie zápchy a hnačky, časté nutkanie na stolicu, výrazný úbytok váhy, plynatosť či ceruzkovitá stolica (Linkos, 2010, [online]). Taktiež môže byť prítomná hepatomegália, ascites či hmatateľná brušná masa. Choroba v podobe prekancerózy a skoré formy rakoviny kolorekta môže prebiehať niekoľko rokov úplne asymptomaticky a prvým príznakom môžu byť až komplikácie v podobe náhlej príhody brušnej (ileus, perforácia, známky peritoneálneho dráždenia). Dĺžka trvania príznakov ochorenia má z klinického pohľadu najväčší prognostický význam. S dĺžkou trvania symptómov rýchlo klesá nádej na 5 ročné prežitie. Lepšiu prognózu majú osoby, u ktorých je kolorektálny karcinóm diagnostikovaný v skorom štádiu. Asymptomatické osoby majú najlepšiu prognózu (Procházka, Chlup, 2008, s. 980 – 981).

### **1.3 Primárna prevencia**

Účelom primárnej prevencie je odstránenie príčin, ktoré sa podieľajú na vzniku nádorového ochorenia. Tento druh prevencie je založený na znalosti patogenézie nádorového ochorenia, na výsledkoch liečby, práve tak ako na epidemiologických poznatkoch. Tak je možné okrem základného ochorenia objasniť aj vzťah nádorových ochorení k vonkajšiemu prostrediu, medzi ktoré patria stravovacie návyky, životný štýl či socioekonomické pomery. Je známy vplyv širokej škály rizikových faktorov vonkajšieho prostredia, ktoré sa na vzniku nádorového bujnenia jednoznačne podieľajú. Obecne sa dá povedať, že medzi ne patrí fajčenie, alkohol, ionizujúce žiarenie, nepriaznivý vplyv chemických a biologických kancerogénov. Známy je aj

vplyv výživy a problematický príjem nadbytku energie spojeného s nedostatkom telesnej aktivity. Spôsob výživy a vzťah k nutričným faktorom je sledovaný už dlhodobo a je hlavným záujmom podrobnejších výskumov (Švestka, Krechler, 2016, s. 27). Preto je dobrým preventívnym faktorom zaradenie pestrej stravy s dostatkom ovocia a zeleniny, ktorá je bohatá na vlákninu, vitamíny a stopové prvky. Uprednostniť treba radšej mäso ako sú ryby či hydina oproti tučnému mäsu a údeninám, pričom je potrebné regulovať aj spotrebu soli v strave (Skála, 2018, s. 6). Tvorbou niektorých enzýmov môžu črevné baktérie podporiť vytvorenie KRK, pretože svojimi metabolickými aktivitami menia primárne žľčovú kyselinu na sekundárne. Niektoré zo sekundárnych žľčových kyselín sú karcinogénne či cytotoxické. Avšak črevné baktérie môžu účinkovať na sliznicu hrubého čreva napríklad tvorbou hlienu či syntézou vitamínu K a tak užitočne ovplyvňujú jeho prostredie (Schneiderová, Bencko, 2015, s. 180). Porovnávaním rôznych údajov sa odhaduje, že vplyv výživy na vznik nádorov je v miere 30 – 35%. Medzi jednoznačné riziká patrí obezita a nadmerný príjem tukov s vysokým obsahom nasýtených mastných kyselín, neprimeraný príjem červeného mäsa či údenín. Tým dochádza aj ku zvýšenej tvorbe žľčových kyselín, ktoré za určitých podmienok môžu pôsobiť kancerogénne. Riziko KRK taktiež zvyšuje v značnej miere úprava mäsa – smaženie, grilovanie či pečenie. Rovnako nedostatočný príjem vitamínov (skupina A, D, E), stopových prvkov. Taktiež málo vlákniny môže zvyšovať riziko tumorov. Významnú úlohu z rizikových činiteľov môže hrať aj vek. Konkrétne sa najčastejšie vyskytuje u osôb nad 50 rokov života, svoju rolu môže hrať aj rodinná genetická predispozícia. (Švestka, Krechler, 2016, s. 27).

Osoby u ktorých bola prevedená dispenzerizácia na základe rizikových faktorov však predstavuje len 20% zo všetkých pacientov s KRK. Ďalších 80% pacientov nemá familiárny ani hereditárny charakter ochorenia a označujeme ho ako sporadický kolorektálny karcinóm. Incidenencia sporadického kolorektálneho karcinómu sa v populácii zvyšuje od 50 rokov veku, každých 10 rokov až dvojnásobne. Najčastejšie sa sporadický KRK vyvíja na podklade proliferácie z adenómového polypu, pričom hlavným rizikovým faktorom pretrváva vek nad 50 rokov (Procházka, Chlup, 2008, s. 979 – 980).

No viac ohrozené sú aj osoby so zápalovými ochoreniami hrubého čreva, kde patrí aj Crohnova choroba. Treba ale povedať, že možnosti primárnej prevencie sú do určitej miery obmedzené. Ich základným predpokladom je celkové zlepšenie kvality životného prostredia a stravovacej rutiny. Pokiaľ sa z pohľadu medicíny za jednu

generáciu považuje vekový interval 20 rokov, dá sa predpokladať pozitívny výsledok primárnej prevencie za 2 – 3 generácie, teda sa 40 – 60 rokov (Švestka, Krechler, 2016, s. 27).

### **Vápnik**

Disponuje schopnosťou naviazovať na seba toxické sekundárne žľčovú kyseliny za vzniku nerozpustných mydiel v luméne hrubého čreva alebo priamo znižuje proliferáciu sliznice hrubého čreva. Veľké štúdie dokázali mierny ale za to významný vzťah medzi príjmom vápnika a KRK. V analýze prípadov z NHS (national health service) A HPFS (health professionals follow-up study) doplnkový vápnik znížil riziko distálnej rakoviny hrubého čreva. Najväčšie zníženie rizika sa dosiahlo pri dennom príjme 700 – 800 mg čo naznačuje maximálnu úroveň, kedy je ešte vápnik prospešný (Chan, Giovannucci, 2010, s. 2032).

### **Vitamín D**

Výsledky štúdií American Cancer Society, National Cancer Institute a Harvard T.H. Chan School of Public Health v USA odkrývajú význam vitamínu D, ktorý okrem ovplyvnenia kostného metabolizmu súvisí aj s prevenciou proti kolorektálnemu karcinómu (John, 2019, s. 59 – 60). V tumoróznom tkanive dokáže vitamín D utlmiť proliferáciu buniek, metastázovanie či angiogéniu. Jeho nedostatok môže dokonca vyvolávať vyššiu agresivitu tumoru (Tomáška, 2015, s. 99). Vybraným dobrovoľníkom bola zameraná koncentrácia 25-hydroxyvitamínu D v krvi, ktorý slúži ako prehormón k určeniu výživového stavu vitamínu D. Údaje o koncentrácii boli získavané ešte pred diagnózou KRK a samotné meranie bolo prevedené v jednom štandardizovanom laboratóriu. Vzhľadom ku kostnému metabolizmu boli výsledky vzťahované ku koncentrácii 25-hydroxyvitamínu D v krvi (50 – 62,5 nmol/l) pokladané za správne. Celkom bolo sledovaných 5700 prípadov kolorektálneho karcinómu a ďalších viac ako 7000 kontrolných vyšetrení v časovom období 5,5 roka. Štúdiou bolo dokázané, že 31% nárast rizika vzniku KRK je spôsobená koncentráciou pod 30nmol/l, pričom koncentrácia vyššia ako 75 nmol/l znížila riziko o 19%, dokonca pri koncentráciách vyšších než 87,5 nmol/l až o 27%. Inými štúdiami bolo dodané, že dostatočným príjem horčíku môže ovplyvňovať koncentráciu vitamínu D v krvi, pretože pôsobí ako kofaktor pri syntéze tohto vitamínu (John, 2019, s. 59 – 60).

## **Pôsobenie alkoholu na KRK**

Vzťah medzi alkoholom a rakovinou sú úzko späté. Väčšina dôkazov naznačuje, že vysoký príjem alkoholu zvyšuje riziko rakoviny hrubého čreva a konečníka. Súvislosť medzi príjmom alkoholu a adenómom hrubého čreva boli spozorované vo väčšine prípadov z vedeckých štúdií. HPFS (health professionals follow-up study) uviedlo, že muži, ktorí pijú viac ako dva alkoholické nápoje denne majú dvakrát vyššie riziko rakoviny KRK ako tí muži, ktorí vypijú  $\frac{1}{4}$  alkoholického nápoja denne. Alkohol môže potlačiť imunitu, ktorá dohliada na nádor a môže oddialiť opravu DNA, zmeniť zloženie žlčovej kyseliny alebo indukuje enzým cytochrómu p450 k aktivácii karcinogénov. Alkohol môže pôsobiť proti metabolizmu metylových skupín, čo prispieva k abnormálnej metylácii, ktorá spôsobuje génovú nestabilitu, genetické zmeny a mutácie.

## **Fajčenie a jeho vplyv na KRK**

Klasické štúdie, ktoré spájajú fajčenie s výskytom rakoviny a úmrtnosťou, nespájajú fajčenie so zvyšujúcim rizikom KRK, pravdepodobne kvôli dlhej tvorbe tumoru (približne 30 – 40 rokov). Tabak uvoľňuje celý rad karcinogénnych zlúčenín, heterocyklických amínov, nitrozamínov a aromatických uhľovodíkov, ktoré sa môžu dostať do sliznice kolorekta obehovým systémom alebo priamym požitím. Užívanie tabaku je spojené so zvýšeným rizikom adenómu kolorekta, pretože čas potrebný na jeho vznik je kratší ako u karcinómu kolorekta. Jedna z metaanalýz skúmala 4 premenné jednotky dávka-odozva, pričom každá priniesla štatisticky významné výsledky. Denná spotreba cigariet (38% zvýšenie rizika pri spotrebe 40 cigariet denne), trvanie (20% zvýšenie rizika pri trvaní 40 rokov), merná jednotka fajčenia (51% zvýšenie rizika pri ročnej spotrebe 60 krabičiek), vek začatia (4% zníženie rizika pri skrátení trvania fajčenia o 10 rokov). Štúdie rizík spojené s populáciou v USA zistili, že 15 – 20% rakoviny KRK možno pripísať fajčeniu, pričom častejšia je rakovina konečníka ako novotvar hrubého čreva. Preto je nevyhnutné percentuálne znížiť počet adolescentných a plnoletých fajčiarov (Chan, Giovannucci, 2010, s. 2036 – 2037).

## **Orechoviny**

V roku 2018 bola prezentovaná štúdia, ktorá skúmala, aký vplyv majú orechy na opakovaný výskyt kolorektálneho karcinómu. 826 pacientov bolo hodnotených pomocou prospektívnej štúdie CALGB-89803 po adjuvantnej liečbe kolorektálneho karcinómu vo fázi III po dobu 6,5 roku. Pacienti boli randomizovaní k adjuvantnej liečbe 5-fluorouracilom a leukovirinom či irinotekanom. V týždennom režime 5-fluorouracil a leukovirin. Nutričné návyky vrátane pravidelnej konzumácie rôznych druhov orechov boli skúmané formou dotazníkov. U pravidelných konzumentov orechov ako sú pistácie, mandle, lieskové orechy, kešu či vlašské orechy výsledky ukázali zvýšené obdobie bez nádoru o 42% a celkového prežitia dokonca o 57%. Bez rozdielu na typ chemoterapie či iné rizikové faktory boli tieto výsledky platné. Protizápalové pôsobenie, antioxidantné účinky či pozitívny vplyv na energetický metabolizmus sú hlavné predpoklady, prečo majú orechy pozitívny účinok na KRK (John, 2019, s. 60).

## **Zvýšené riziko KRK u Crohnovej choroby**

Ľudia s Crohnovou chorobou majú zvýšené riziko rozvoja kolorektálneho karcinómu, čo potvrdzuje škandinávská populačná štúdia. Riziko však bolo zvýšené iba u pacientov, kde bola diagnostikovaná zápalová črevná choroba pred dosiahnutím 40 roku života, uviedli vedci v *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. U starších vekových skupín sa žiadne riziko nevyskytlo. Je preto podstatné sledovať vek pacientov pri diagnostike Crohnovej choroby, pretože tento faktor je často prehliadnutý (Olén et al., 2020, [online]). Už staršie štúdie zaznamenávali zvýšené riziko rakoviny hrubého čreva u pacientov s Crohnovou chorobou, no preukázanie rizika bolo neisté (Hou, 2020, [online]).

## **1.4 Sekundárna prevencia**

Z primárnej prevencie vyplýva, že z hľadiska ovplyvnenia epidemiológie KRK je práve sekundárna prevencia najvýznamnejšou a najviac efektívnou formou prevencie kolorektálneho karcinómu. Celoplošný program skríningu KRK bol v ČR zahájený v roku 2000. Sekundárna prevencia je vyslovene zameraná na diagnostiku začínajúceho alebo už vzniknutého nádorového ochorenia hrubého čreva (skrínung) a ďalej na dispenzarizáciu u vybraných vysoko rizikových skupín populácie. (pozitívna

anamnéza v neoplázii v rodine, nešpecifické črevné zápaly, hereditárne syndrómy) (Švestka, Krechler, 2016, s. 27).

Ďalšie vysoko rizikové faktory sú kolorektálna rakovina v rodinnej anamnéze u príbuzných 1. stupňa ( rodičia, súrodenci, deti), stav po kuratívnej resekcii čreva pre karcinóm, stav po operácii karcinómu prsníka, ovaria či endometria, stav po ureteroileostomii, či stav po odstránení črevných adenómových polypoch. Známe hereditárne a familiárne rizikové faktory sú familiárna polypóza, Turcotov syndróm, syndróm hereditárneho nepolypózneho karcinómu (Lynchov syndróm I., II.) (Procházka, Chlup, 2008, s. 980).

### **KRK pri Lynchovom syndróme**

U pacientov s LS (Lynchov syndróm) je vysoké riziko vývoja KRK. V tejto súvislosti má tento tumor určité špecifické vlastnosti, medzi ktoré patrí skorší vek výskytu medzi 44 a 61 rokom oproti sporadickému KRK, kde je to približne 69 rokov. Existuje tu prevaha v proximálnom hrubom čreve až 70 %. Z histologického hľadiska majú tendenciu byť tieto nádory mucinózne a zle diferencované s infiltrátmi lymfocytov s vysokým MSI (Microsatellite instability - stav genetickej hypermutability), čo značí zlú prognózu. Pacienti s LS majú zrýchlenú progresiu adenokarcinómu, odhadovaná doba progresie k malignite polypu je okolo 35 mesiacov čo je pri ojedinelých KRK činí 10 – 15 rokov. Jednotlivci s LS majú tiež vysoké riziko spojené s následným vývojom synchronných a metachrónnych metastáz. Na identifikáciu pacientov s vysokým rizikom LS sa používa imunohistochemické testovanie s citlivosťou 81% a špecifitou 98%. Ak sa nájde jedna mutácia, MSI je nízky, ak sa nájdu viac ako dve ide o vysokú mutáciu. Genetický skríning mutácii v génoch MMR (DNA mismatch repair) je zlatým štandardom pre diagnostiku a charakteristiku LS. Niekoľko štúdií preukázalo zníženie úmrtnosti na KRK u pacientov s LS, ktorí sú pravidelne skrínovaní na túto neopláziu pomocou kolonoskopie a diagnostikujú nádory skôr (De Matos, Barbosa, Teixeira, 2019, s. 3 – 4).

Dosiahnutie tohto cieľa vyžaduje v prvom rade potrebný kvalifikovaný prístup lekára. Tento prístup musí viesť k čo najrýchlejšiemu stanoveniu raného štádia ochorenia (preventívne programy). Pre KRK je príznačné dlhotrvajúce asymptomatické obdobie. Diagnóza tohto ochorenia v tomto období je jednoznačne spojená s lepšou prognózou pacienta. Pokiaľ je naopak KRK diagnostikovaný už



v štádiu klinickej manifestácie, je chirurgicky liečiteľný asi u 50% pacientov. Preto podľa českej legislatívy majú asymptomatickí jedinci vo veku nad 50 rokov práva na bezplatné vyšetrenie stolice na okultné krvácanie. (Švestka, Krechler, 2016, s. 27 – 28).

### **Epidemiológia DM 1. a 2. typu a jeho vplyv na KRK**

Zdravotnícke štatistiky DM v ČR ukazujú, že prevalencia aj tu narastá a v roku 2006 dosiahla 6,8% u mužov a 7,6% percenta u žien. Na začiatku roku 2006 bolo v ČR evidovaných 728 000 mužov a žien s DM, z toho 2072 detí a mladistvých do 19 rokov. V roku 2006 bol DM zistený u takmer 29 000 žien a 26 000 mužov, z toho 199 osôb vo veku do 19 rokov. Republikový priemer činil 5,5 zistených prípadov na 1000 obyvateľov. Celkovo prevažuje 2. typ diabetu. Zvýšené riziko KRK u diabetikov je dokázané tiež v štúdií na populácii takmer 240 000 obyvateľoch v ČR. Napriek tomu, že v štúdií nebol u diabetikov rozlíšený typ DM, z epidemiologických pomerov je viac ako jasné, že zvýšené riziko je práve u 2. typu. Zaujímavosťou z epidemiologickej štúdie tiež je, že u pacientov s DM je vznik KRK vo vyššom veku ako u pacientov bez DM (Procházka, Chlup, 2008, s. 979 – 980).

S najväčšou pravdepodobnosťou sa práve inzulínová rezistencia podieľa na vzniku CRC, pretože práve inzulín stimuluje proliferáciu buniek KRK a limituje apoptózu bunkových línií karcinómu. Na vzniku zhubného bujnenia KRK zohráva úlohu rastový faktor – insulin like growth factor (IGF-1) (Schneiderová, Bencko, 2015, s. 180).

### **1.5 Terciárna prevencia**

Sledovanie pacientov s liečeným nádorovým ochorením predstavuje práve terciárna prevencia. Ich cieľom je včasná diagnóza recidívy alebo návratu nádorového ochorenia (Švestka, Krechler, 2016, s. 29).

Dôležité je poučiť pacienta a príbuzných aby využili dostupné možnosti zdravého života a aby sa tým vyhli zbytočným problémom a prípadným komplikáciám. Pokrok v medicíne rozširuje možnosti diagnostiky aj liečby ako takej. V diagnostike ide hlavne o rozvoj CT, ktoré vďaka presnejšej lokalizácii a vďaka lepšiemu určeniu štádia nádoru, je umožnené presnejšie dávkovať žiarenia a chemoterapiu. Taktiež v liečbe nové podporné postupy, ktoré napomáhajú lepšie prekonávať riziko infekcie,

nechutenstvo ale aj vedľajšie účinky liečby. Presne kvôli týmto aspektom sa aj zvyšuje počet pacientov s lepšou prognózou a lepšími výsledkami v liečbe (Holubová, 2008, s. 44). Dispenzarizujúci lekár primárne používa niekoľko vyšetrovacích metód a spolupracuje s ďalšími odborníkmi, pričom informácie spojuje do jedného celku a záveru, za ktorý je plne zodpovedný a navrhuje podľa neho vhodné riešenie pre pacienta. Aj pokiaľ sa pacient nachádza v štádiu, kedy nie je možné rátať s celkovým vyliečením a ide iba o symptomatickú liečbu, by mali platiť rovnaké zásady v postupoch. Konkrétne ide o existenciu konziliárneho zápisu odborného onkologického pracoviska s návrhom postupu pre všetkých onkologických pacientov. Pacienti u ktorých sa nádorové ochorenie opakovanne vyskytne nedostávajú aktívnu liečbu, ktorej účelom je zlepšiť kvalitu alebo predĺžiť život. Zraniteľnou oblasťou môže byť aj sekundárna prevencia u onkologických pacientov, konkrétne skorá diagnostika iných nádorov, nie len ten pre ktorý je pacient dispenzarizovaný. Pacientovi, ktorý už prekonal nádorové ochorenie sú dispenzárne vyšetrenia sústredené práve v oblasti predtým vyliečeného orgánu alebo najčastejšie miesta metastázovania. Pacient však častokrát neobdrží ostatné preventívne vyšetrenia. Konkrétnejšie u žien po úspešnej liečbe karcinómu hrubého čreva, chýbajú často preventívne vyšetrenia z mamografie, u mužov je to opomenutý test na okultné krvácanie po liečbe karcinómu prostaty. Práve pacienti s prekonaným onkologickým ochorením majú väčšie riziko vzniku ďalšieho nádorového bujnenia v inej lokalizácii než je to u bežnej populácie a netreba preto zabúdať aj na iné preventívne vyšetrenia, ktoré ešte pacient onkologicky nemusel prekonať (Skála, 2018, s. 4). Preto je poslaním terciárnej prevencie primárne zlepšiť kvalitu života a predchádzať opätovnému nádorovému bujneniu (Holubová, 2008, s. 44).

## **1.6 Kvartérna prevencia**

Kvartérna prevencia sa snaží predvídať a predchádzať dôsledkom postupujúceho nádorového ochorenia, ktoré môže znižovať kvalitu alebo skracovať zbytok života. Je potrebné preventívne myslenie a taktiež preventívne postupy v somatickej, sociálnej aj psychickej oblasti, hoci nie sme zvyknutí hovoriť o prevencii u nevyliciteľných a pokročilých nádorových ochoreniach. Ešte predtým ako sa bolesť naplno rozvinie, je potrebné zabezpečenie trvalej dostupnosti analgetickej liečby a algeziologickej starostlivosti. Skôr ako dôjde k akútnym stavom nepriechodnosti je

potrebné uskutočniť rôzne derivačné výkony endoskopickým stentovaním alebo ich operačne indikovať. U chorého človeka s kostnými metastázami je potrebné myslieť na stabilitu skeletu a zachovanie pohyblivosti buď včasne prevedenou rádioterapiu, alebo ortopedickými intervenciami. Taktiež potrebným opatrením je predvídať a zavčas riešiť výživové opatrenia, sociálne zázemie pri obmedzenej sebestačnosti či psychologickú podporu (Skála, 2018, s. 5).

## **2. Diagnostika kolorektálneho karcinómu**

### **2.1 Testy na okultné krvácanie**

U osôb nad 50 rokov, ktorí nevykazujú žiadne príznaky ochorenia sa pri sekundárnej prevencii vykonáva periodické vyšetrenie stolice na okultné krvácanie. Toto vyšetrenie je v súčasnej dobe najvýznamnejšou metódou vedúcou k zlepšeniu včasnej diagnostiky KRK (test na okultné krvácanie (TOKS)). Až doteraz sa používali testy (gTOKS) založené na reakcii guajákovej živice (peroxidázová reakcia), ktorá preukazovala prítomnosť hemoglobínu v stolici. Vyšetrenie však vyžadovalo pre pacientov určité stravovacie obmedzenie pred prevedením testu (falošná pozitivita pri príjme červeného mäsa alebo falošná negativita po užití kyseliny askorbovej. Pretože tieto testy majú nízku citlivosť pre skorý záchyt adenómov, túto skupinu testov označujeme za detekčnú a nie preventívnu. Rovnako u karcinómov senzitivita nepresahuje 50%, špecificita testov dosahuje 95 – 98%. Vzhľadom k týmto vlastnostiam sa preto tieto testy postupne vylučujú. V dnešnej dobe sa skôr používa test s výrazne vyššou senzitivitou a špecificitou, pričom pacienta netreba zaťažovať diétnym režimom. Ide o jednoduché testy, ktoré môžu pacienti úplne jednoducho technicky previesť. Sú založené na imunochemických princípoch (iTOKS, FIT) kde reagujú špecifické protilátky proti ľudskému hemoglobínu pričom sa výsledok dá kvalifikovať a kvantifikovať pomocou analyzátoru nie len v ambulantnom sektore, ale aj nemocniciach. Imunochemické testy sú dvakrát citlivejšie v porovnaní s guajákovými testami. Senzitivita kvantitatívnych testov je u KRK 94% a špecificita 88%. U väčších polypov dosahuje senzitivita 67% a špecificita 91% (Švestka, Krechler, 2016, s. 28).

## 2.2 Príprava na kolonoskopické vyšetrenie

Skúsenosť a starostlivosť vyšetrujúceho lekára spolu s dokonalou prípravou na vyšetrenie je priamo závislá na efektívite výslednej kolonoskopie. Príprava pred kolonoskopickým vyšetrením môže byť pre niekoho nepríjemný úkon. U pacientov, ktorí užívajú preparáty železa je odporučené ich vysadenie po dobu 7 dní pred vykonaním vyšetrenia. Je rovnako dôležité tri dni pred kolonoskopiou vylúčiť zbytkovú stravu (zrnká) a chorí, ktorí trpia zápchou by mali prijímať 2 až tri dni tekutú stravu. K vyprázdneniu čriev existuje značné množstvo preparátov, no ani jeden z nich nie je vhodný pre všetkých pacientov. Najčastejšie sa používajú 4 litre laváže izoosmolárneho elektrolytového roztoku s polyetylén glykolom (Fortrans) (Šachlová, Májek, 2015, s. 163). Doporučuje sa rozdelenie do dvoch dávok, kedy druhá dávka by mala byť vypitá najskôr 8 hodín pred a najneskôr 3 až 4 hodiny pred začiatkom vyšetrenia (Vojtěchová et al., 2014, s. 237). U pacientov, ktorí ho netolerujú sa môže použiť makrogolový roztok (Moviprep), pričom je roztok hyperosmolárny. Rovnako hyperosmolárny je aj roztok picisulfátu sodného. Benefit použitia fosfátového roztoku je jeho malé množstvo, no hrozí pri ňom väčšie riziko dehydratácie a elektrolytovej dysbalancie (Šachlová, Májek, 2015, s. 164).

## 2.3 Kolonoskopické vyšetrenie

Pozitívnosť testov na okultné krvácanie a detekcie markerov sú hlavným dôvodom k vykonaniu kolonoskopického vyšetrenia. V rokoch 2006 – 2015 bolo uskutočnených viac ako 170000 kolonoskopických vyšetrení v rámci skríningu v Českej republike, pričom až 141000 vyšetrení bolo prevedených u osôb, ktoré mali pozitívny test TOKS. S touto okolnosťou súvisí zavedená možnosť sekundárnej prevencie. Konkrétnejšie ide o preventívnu skrínigovú kolonoskopiu u pacientov nad 55 rokov. Táto metóda je voľbou pre pacientov, ktorí nie sú ochotní podstupovať pravidelné preventívne prehliadky u lekára. Od roku 2014 – 2015 funguje v Českej republike takzvané adresné pozvanie cieľovej skupiny populácie k sekundárnemu skríningu KRK. Po tejto novej forme skríningu je čoraz väčší dopyt, mesačne to činí okolo 120000 ľudí. Preto je v Českej republike vybudovaná sieť endoskopických pracovísk, či už v štátnej alebo

súkromnej správe. No kapacitne uspokojiť a zvládnuť potreby pacientov aj pri maximálnej snahe je extrémne náročné. Zvyšujúci sa počet pacientov na skríning spôsobuje čoraz dlhšie čakacie termíny na vyšetrenie, ktoré sú v rozmedzí 1 – 3 mesiace.

## 2.4 CT kolonografia

Problém s dlhou čakacou dobou na vyšetrenie môže vyriešiť CT kolonografia (CTC), neodborne nazvaná aj virtuálna kolonoskopia, pričom citlivosť tohoto vyšetrenia je okolo 90%, čo platí aj pri polypoch nad 10 mm. Výsledky vyšetrenia CT kolonografie sú preto vhodné k detekcii nádorových ložísk u symptomatických pacientov (Švestka, Krechler, 2016, s. 28 – 29). Vo svojich začiatkoch táto metóda neprenikla do klinickej praxe hlavne kvôli vysokej radiačnej záťaži a veľkým finančným výdavkom. Dnes už vďaka medicínskemu pokroku radíme CTC za rovnocennú zobrazovaciu techniku hrubého čreva predovšetkým vďaka rôznym vylepšeniam v oblasti spracovania dát a prípravy čreva. K príprave čreva pacienta sa podobne ako u klasickej kolonoskopie používa minimálne invazívna príprava čreva použitím malej dávky laxatív alebo bez potreby ich podania. Nasleduje značenie stolice pomocou podania pozitívnej kontrastnej látky, tento postup navyšuje senzitivitu na stupeň pri vyšetrení s kompletnou prípravou čreva. Rozvinutie čreva treba vykonať tesne pred vyšetrením pomocou automatickej alebo manuálnej insulfácie čreva formou oxidu uhličitého alebo vzduchu po vnútrožilnom podaní spazmolytík. Najúčinnějšía technika je s automatickým aplikovaním CO<sub>2</sub>, pretože dochádza k lepšiemu rozvinutiu črevných kličiek. Toto vyšetrenie je indikované na zachytenie tumorov u starších pacientov na základe menšieho zásahu do organizmu ako pri klasickej kolonoskopii a nižšiemu počtu komplikácií. Pacienti s viacnásobnými divertiklami majú komplikovanejší vstup do čreva, a kolonoskopiu častokrát nie je možné dokončiť, preto je alternatívou práve CTC. Hlavným profitom CTC je zobrazenie okolitých štruktúr a menší počet komplikácií, pričom ale treba rátať so zvýšenou radiačnou záťažou a nemožnosťou odberu biopsie (Opletal, Standara, 2012, s. 242 – 244). Existuje aj MRI kolonografia, pri ktorej senzitivita dosahuje takmer 100% (Švestka, Krechler, 2016, s. 28 – 29).

## **2.5 CCE – kolonická kapsulová endoskopia**

V neposlednom rade treba spomenúť aj kolonickú kapsulovú endoskopiю (CCE – colon capsule endoscopy), pri ktorej je tračník vyšetrený miniatúrnou kapsulou z biokompatibilného materiálu. Jedná sa o oválne zariadenie o veľkosti 31,5 x 11,6 mm, ktoré má dve kamery so zorným uhlom 172°, čo mu umožňuje pokrytie takmer 360° zorného poľa. V prítomnosti je dostupný iba jeden systém PillCam Colon 2. Výhodou CCE je bezbolestné vyšetrenie s minimálnym rizikom komplikácii, ktoré sa dajú vykonať ambulantne. CCE má potenciál stať sa filtrovým testom u jedincov s pozitívnym testom a okultné krvácanie do stolice (FIT – faecal immunochemical tests). Väčšina týchto osôb nemá pokročilý adenóm alebo tumor na optickej koloskopii (OC – optical colonoscopy), čo vyvoláva ekonomické otázky a zároveň zaťažuje pacientov zbytočným invazívnym vyšetrením. V ČR prebieha od roku 2016 multicentrická štúdia zameraná na využitie kapsulovej koloskopie u jedincov s pozitívnym FIT (Voška et al., 2019, s. 399). Umožňuje dobrý zrkový pohľad na sliznicu hrubého čreva, pomocou bočnej optiky aj panoramatické zobrazenie sliznice. Pričom citlivosť na polypy > 6 mm je 63 – 88 %. Aj napriek tomu nie sú ešte v dnešnej dobe endoskopické kapsule alternatívou pre kolonoskopické vyšetrenie (Švestka, Krechler, 2016, s. 28 – 29).

## **2.6 Staging KRK**

### **Klasifikácia TNM**

TNM klasifikácia je veľmi dôležitá pri popise anatomického rozloženia ochorenia a skladá sa z troch častí:

T – rozloha primárneho nádoru

N – či je alebo nie je prítomný výskyt a rozloha metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách

M – prítomnosť alebo neprítomnosť vzdialených metastáz

Rozsah nádorového ochorenia sa určuje priradením číslíc ku všetkým trom zložkám. Mikroskopicky overené by mali byť všetky prípady, pokiaľ nie sú, musia byť uvedené samostatne. Existujú dve klasifikácie pre každú lokalizáciu.

Klinická klasifikácia je predliečebná klasifikácia, označovaná ako TNM poprípade cTNM, ktorá sa zakladá na nálezoch získaných pred liečbou. Na základe príslušných vyšetrení ako biopsia, endoskopia, zobrazovacie vyšetrovacie postupy, klinické vyšetrenie či chirurgické vyšetrenie sa získajú nálezy.

Patologická klasifikácia je histopatologická pooperačná klasifikácia označovaná ako pTNM, ktorá sa zakladá na nálezoch získaných pred liečbou doplnených alebo pozmenených ďalšími nálezmi, ktoré boli získané pri patologickom vyšetrení alebo pri chirurgickom zákroku. Resekcia primárneho nádoru alebo biopsia je potrebná k patologickému hodnoteniu primárneho nádoru (pT). Odstránenie regionálnych lymfatických uzlín k patologickému zhodnoteniu je potrebné v takom rozsahu, aby postačilo k overeniu neprítomnosti metastáz v regionálnych lymfatických uzlinách (pN0). Pre správne patologické stanovenie vzdialených metastáz (pM) je potrebné mikroskopické vyšetrenie. Po stanovení klinickej alebo patologickej klasifikácie je možné rozdeliť nálezy do štádií. V zdravotníckej dokumentácii musí raz určená TNM klasifikácia a štádium ostať bez zmeny. Dôležité pre voľbu a hodnotenie liečby je klinické štádium, pričom patologické štádium podáva najlepšie údaje pre prognostický odhad a prepočet finálnych výsledkov. Pokiaľ existujú pochybnosti o zaradení daného prípadu do kategórii T, N alebo M, mala by sa zvoliť kategória menej pokročilá. To platí aj pri zaraďovaní do štádií. Ak sa súčasne objavia viacnásobné tumory v jednom orgáne, tumor by mal byť klasifikovaný s najvyššou možnou kategóriou T a počet tumorov by mal byť umiestnený v zátvorke, napr. T3(2) (Sobin, Wittekind, 2004, s. 14 – 21).

<b>TNM klasifikácia, 8. edícia</b>	
<b>T</b>	
<b>Tx</b>	<b>Tumor nemôže byť vyvrátený</b>
<b>T0</b>	<b>Žiadny primárny tumor</b>
<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ, invázia do lamina propria mucosae</b>
<b>T1</b>	<b>Invázia do submukózy (do 1mm)</b>
<b>T1a</b>	<b>&lt;0,8mm bez ulcerácie</b>
<b>T1b</b>	<b>&lt;0,8mm s ulceráciou</b>
<b>T2</b>	<b>Invázia do muskuláris propria (1 – 2mm)</b>
<b>T2a</b>	<b>Bez ulcerácie</b>

<b>T2b</b>	<b>S ulceráciou</b>
<b>T3</b>	<b>Invázia cez muskuláris propria (2 – 4mm)</b>
<b>T3a</b>	<b>Bez ulcerácie</b>
<b>T3b</b>	<b>S ulceráciou</b>
<b>T4</b>	
<b>T4a</b>	<b>Tumor prerastá na viscerálne peritoneum</b>
<b>T4b</b>	<b>Tumor prerastá do okolitých orgánov</b>
<b>N</b>	
<b>Nx</b>	<b>Postihnutie uzlín nemôže byť vyvrátené</b>
<b>N0</b>	<b>Bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín</b>
<b>N1</b>	<b>Postihnutie 1 – 3 regionálnych lymfatických uzlín</b>
<b>N1a</b>	<b>1 postihnutá uzlina</b>
<b>N1b</b>	<b>2 – 3 postihnuté uzliny</b>
<b>N1c</b>	<b>Satelity v subseróze, bez postihnutia regionálnych lymfatických uzlín</b>
<b>N2</b>	<b>Postihnutie 4 a viac regionálnych lymfatických uzlín</b>
<b>N2a</b>	<b>4 – 6 uzlín</b>
<b>N2b</b>	<b>7 a viac uzlín</b>
<b>M</b>	
<b>Mx</b>	<b>Vzdialené metastázy</b>
<b>M0</b>	<b>Bez vzdialených metastáz</b>
<b>M1</b>	<b>Vzdialená metastáza</b>
<b>M1a</b>	<b>Metastáza obmedzená na jeden orgán (pečeň, pľúca, vaječník, neregionálna lymfatická uzlina)</b>
<b>M1b</b>	<b>Metastáza vo viac ako jednom orgáne</b>
<b>M1c</b>	<b>Metastázy nachádzajúce sa na peritoneu, bez postihnutia alebo s postihnutím ďalších orgánov</b>

Tabuľka č.4, pokračovanie zo s. 23 (Zavoral, Vojtěchová, Suchánek, 2013, s. 174), (Bertero et al., 2017, s. 523), (Gersehnwald et al., 2017, s. 5).

Lokalizácie alebo dané oblasti sú popísané schémou:

- Pre stanovenie postupov kategórii T, N a M sa musia používať pravidlá pre správnu klasifikáciu
- Korektné anatomické určenie lokality alebo sublokalizácia
- Určenie regionálnych lymfatických uzlín
- TNM klinická klasifikácia
- pTNM patologická klasifikácia
- G – histopatologický grading
- Rozdelenie do štádií
- Zhrnutie pre lokalizáciu alebo oblasť



### **Klasifikácia reziduálneho nádoru tzv. (R-klasifikácia)**

Práve pomocou písmena R sa označuje prítomnosť alebo absencia reziduálneho tumoru. V prípade klinickej či patologickej klasifikácie, ktoré popisujú rozmer malígneho tumoru bez zreteľa na liečbu je možné doplniť tieto klasifikácie o klasifikáciu R, ktorá popisuje stav nádoru po liečbe. Nielenže je podstatným prognostickým faktorom, ale zároveň odzrkadľuje efekty liečby a ďalšie postupy v liečbe (Sobin, Wittekind, 2004, s. 14 – 21).

<b>Klasifikácia reziduálneho nádoru (R – klasifikácia)</b>	
<b>RX</b>	<b>Prítomnosť reziduálneho tumoru nie je možné zhodnotiť</b>
<b>R0</b>	<b>Bez prítomnosti reziduálneho tumoru</b>
<b>R1</b>	<b>Mikroskopický reziduálny tumor</b>
<b>R2</b>	<b>Makroskopický reziduálny tumor</b>

Tabuľka č.1 (Sobin, Wittekind, 2004, s. 21).

### **Histopatologický grading**

Je zhodnotenie malignity tumoru pomocou diferenciácie buniek, ktorú určuje patológ z biopsie. Lepšia prognóza je u typu nádorov, ktoré majú dobrú bunečnú diferenciáciu a veľmi dobre napodobňujú tkanivo, z ktorého vychádzajú (Dohnalová, 2014, s. 36).

<b>Histopatologický grading</b>	
<b>GX</b>	<b>Stupeň diferenciácie tumoru nejde zhodnotiť</b>
<b>G1</b>	<b>Dobrá diferenciácia tumoru – dobrá prognóza, pretože novotvar je zložený z pravidelných buniek</b>
<b>G2</b>	<b>Stredná diferenciácia tumoru, ktorý je zložený z menej pravidelných buniek</b>
<b>G3</b>	<b>Zlá diferenciácia tumoru – zlá prognóza s rýchlym rastom nádoru a skorými metastázami</b>
<b>G4</b>	<b>Nediferencovaný tumor z nediferencovaných nezrelých buniek, ktorý má veľmi zlú prognózu</b>

Tabuľka č.2 (Sobin, Wittekind, 2004, s. 21), (Dohnalová, 2014, s. 36).

## Klinické štádium nádorového ochorenia

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Klinické štádium (cTNM)</b>
<b>Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>0</b>
<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IA</b>
<b>T1b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IB</b>
<b>T2a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IB</b>
<b>T2b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IIA</b>
<b>T3a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IIA</b>
<b>T3b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IIB</b>
<b>T4a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IIB</b>
<b>T4b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>	<b>IIC</b>
<b>T1,T2/T1</b>	<b>N1/N2a</b>	<b>M0</b>	<b>IIIA</b>
<b>T3, T4a/T2, T3/T1, T2</b>	<b>N1/N2a/N2b</b>	<b>M0</b>	<b>IIIB</b>
<b>T4a/T3, T4a/T4b</b>	<b>N2a/N2b/N1, N2</b>	<b>M0</b>	<b>IIIC</b>
<b>Ktorékoľvek T</b>	<b>Ktorékoľvek N</b>	<b>M1a</b>	<b>IVA</b>
<b>Ktorékoľvek T</b>	<b>Ktorékoľvek N</b>	<b>M1b</b>	<b>IVB</b>

Tabuľka č.3 (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s.42), (Greshenwald et al., 2017, s.11).

Chorých pacientov je potrebné kompletne vyšetriť pomocou zobrazovacích metód ešte pred započatím adekvátnej terapie kolorektálneho karcinómu a stanoviť staging či klinické štádium podľa TNM klasifikácie. Predoperačný staging sa značí písmenom c a finálny pooperačný staging predponou p. Čo sa týka klinickomorfologickej klasifikácie, za zastaralú sa považuje Dukesova klasifikácia. Odporúčaný vyšetrovací postup chorých s KRK je taký, že pokiaľ má pacient pravdepodobne nemetastatický KRK, vykonáva sa totálna kolonoskopia, krvný obraz, biochémia, CEA, CT hrudníka, malej panvy či brucha, histológia, poprípade PET/CT. PET/CT sa vykonáva u pravdepodobne chirurgicky kurabilného rozšíreného KRK. Ak sa jedná aj o karcinóm rekta, MRI alebo EUS. V prípade, že má pacient pravdepodobne metastatický KRK, vykonávajú sa tie isté úkony s rozdielom že nie je potrebné skúmať histológiu a pribúda stanovenie stavu génu KRAS, pokiaľ nemutoval a stanovenie stavu génu BRAF (Zavoral, Vojtěchová, Suchánek, 2013, s. 175). Môže sa taktiež uskutočniť ultrazvukové vyšetrenie s kontrastnou látkou (CEUS). Pre hodnotenie liečebnej odozvy metastázujúceho ochorenia alebo pre pooperačnú dispenzerizáciu pacientov je užitočné predoperačné hodnotenie onkomarkeru karcinoembryonálneho antigénu (CEA) v sére (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s. 42). Prognostický význam môže mať hladina CEA v predoperačnom období, konkrétne pokiaľ je hodnota väčšia ako 5µg/l určuje horšiu prognózu. Potrebné endosonografické vyšetrenie rekta (v počiatkových štádiách cT1-cT2) alebo zobrazenie malej panvy

(pokročilejšie nádory) sa používa k stanoveniu stagingu u pacientov s karcinómom rekta. Štandardne sa vyšetruje primárny tumor či metastáza pri podozrení na metastatické ochorenie na existenciu mutácie génu KRAS, ktorý vypovedá zlú odozvu na biologickú liečbu cetuximabom a panitumumabom (Zavoral, Vojtěchová, Suchánek, 2013, s. 175).

### **3. Liečba kolorektálneho karcinómu**

#### **3.1 Kuratívna liečba**

Posledné technologické inovácie zabezpečili zlepšenie kvality kuratívnej terapie. Zachytenie, zhodnotenie rozsahu laparoskopickej kolorektálnej chirurgie, ako napríklad zlepšenie krátkodobého zotavenia bez zvýšených výrazných finančných nákladov. Avšak sú rôzne pohľady na zabezpečenie postupov hlavne kvôli nedostatku určitých výskumných štúdií. Liečba sa stáva stále jednoduchšie implementovaná, pričom vyžaduje zváženie širších dopadov na účinky liečby. Pacienti s pokročilým štádiom ochorenia by mali mať prístup k najnovším terapeutickým postupom, ktoré však môžu spôsobovať veľa nežiadúcich účinkov. Podobne, pacienti ktorí majú vysokú šancu na vyliečenie môžu vyskúšať možnosti liečby so zníženou šancou na možnosť vyliečenia, ale s minimálnym dopadom na kvalitu života spojeného so zdravím. Súčasný výskum pokračuje v skúmaní liečby, ktorá minimalizuje toxicitu alebo zvýši šancu na prežitie u pacientov podstupujúcich túto liečbu (napr. štúdie ADD-ASPIRIN, FOxTROT) (Lawler, Alsina, 2018, s. 185).

#### **3.2 Chirurgická liečba**

Najzákladnejšou liečbou KRK je práve chirurgická liečba, kde dochádza k resekcií postihnutej časti hrubého čreva alebo aj okolitej štruktúry zasiahnutej karcinómom (Jurga, 2010, s. 940). Z anatomického pohľadu sa hrubé črevo skladá z niekoľkých častí – slepé črevo (coecum), ktoré pokračuje vo vzostupný tračník (colon ascendens), priečny tračník (colon transversum), zostupný tračník (colon descendens), esovitý tračník ( colon sigmoideum) a posledný úsek hrubého čreva ukončuje konečník (rectum) (Naňka et al., 2009, s. 159 – 162). Aby daný resekčný

operačný výkon bol radikálny, je potrebné odstránenie postihnutej oblasti čreva spolu s jeho závesmi (mesocolon, mesorectum), kde je prítomné lymfatické a cievne zásobenie. Pri lokalizácii tumoru v slepom čreve, vzostupnom tračníku alebo v oblasti hepatálnej flexúry je prevedená pravostranná hemikolektómia. Spojenie čreva je zabezpečené pomocou ileotransversoanastomózy (Jurga, 2010, s. 940), pričom zostáva zachovaný kmeň arteria colica media (Kroupa, 2006, s. 45). Ak sa tumor nachádza v aborálnej časti priečného tračníka resekcia sa posúva k lienálnej flexúre a vykonáva sa tzv. rozšírená pravostranná hemikolektómia (Jurga, 2010, s. 941). Keďže je v tejto oblasti časté metastatické pôsobenie v mieste hlavy pankreasu asi 5%, disekujú sa uzliny ventrálne nad hlavou pankreasu a nad kmeňom arteria mesenterica superior (Kroupa, 2006, s. 45). Pokiaľ sa nádor vyskytuje uprostred priečného tračníka, je indikovaná resekcia transverza s omentom a časťou mesocolonu. Pasáž čreva je spojená kolokolickou anastomózou a resekcia postihnutej časti čreva prebieha za hranicou hepatálnej flexúry a končí pred lienálnou flexúrou. Pri tumoroch detekovaných v lokalite lienálnej flexúry a zostupného tračníka je použitá ľavostranná hemikolektómia. Resekčná línia je na aborálnom úseku transverza zásobeného ľavou vetvou arteria colica media a na prechode zostupného tračníka a esovitej kľučky. Technologický rozmach však v dnešnej dobe umožňuje uskutočniť všetky druhy resekcii u karcinómu hrubého čreva a konečníku aj laparoskopicky vďaka operačnému rektoskopu a transanálnej endoskopickej mikrochirurgii (TEM). Touto metódou môžu byť operované tumory do veľkosti 3 cm pokiaľ zaberajú do 30% obvodu rekta. Liečba nádorov T2 je možná v prípade použitia transabdominálnej resekcie. Ak sa jedná o karcinóm, ktorý nemá zlú diferenciáciu, je možné operatívny výkon u T2 uskutočniť aj transanálne (Jurga, 2010, s. 941 – 942).

### **Chirurgická liečba u pacientov v pokročilom štádiu ochorenia**

Ak sa pacient nachádza v pokročilom štádiu ochorenia jeho budúci stav v značnej miere ovplyvní, či je možné uskutočniť resekciu metastáz (Jurga, 2010, s. 942). Najväčší prínos v terapii chorých s metastázami na pečeni pri KRK je v spojení protinádorovej liečby s ich chirurgickým odstránením. Najčastejšími lokalitami metastáz u KRK sú nepochybne pľúca a pečeň. Aby bolo možné chirurgické odstránenie metastáz na pečeni je podstatná dobrá funkcia pečene, ohraničený rozsah metastáz a vyhovujúca anatomická poloha. Pokiaľ je resekcia metastáz nemožná,

v prípade návratu po predoperačnej chemoterapii je potrebné uvažovať o sekundárnej resekcii týchto metastázujúcich ložísk v pečeni. V prípade pľúcnych metastáz je pred voľbou chirurgickej resekcie zistiť aké je množstvo metastáz, či nie sú vytvorené neresekabilné pľúcne metastázy a či je a či funkčná rezerva pľúc postačujúca. Ak sú prítomné neodstrániteľné metastázy je možné zrealizovať rádiofrekvenčnú abláciu (Jurga, 2010, s. 942). Terapia liečby pokročilého štádia KRK je vhodné ponechať na starosti multidisciplinárnej komisií, kde sú zúčastnení odborníci zo všetkých prítomných oblastí a riešia každý prípad jednotlivo (Kala et al., 2017, s. 60).

### **3.3 Rádioterapia**

#### **Kuratívna rádioterapia**

Najefektívnejšou kuratívnou liečbou hneď po chirurgickej liečbe je práve rádioterapia. Využitie radikálnej rádioterapie má účinné pôsobenie prioritne u karcinómu rekta či rektosigmoideálneho prechodu. (Foldyna et al., 2008, s. 718). Je tiež používaná v liečbe neoadjuvantnej či adjuvantnej, no pri paliatívnej liečbe je rovnako dôležitá. Hlavnou úlohou je vyliečiť pacienta a eliminovať tumor. Prvotnou voľbou liečby je pri kožných nádoroch i niektorých druhoch karcinómov. V kombinácii s inou liečbou má rovnocenné výsledky, primárne s chirurgickou liečbou napríklad u karcinómu prostaty (MOU, 2016, s. 4 – 5). Pri pacientoch, ktorí majú lokálne pokročilý neoperovateľný nádor, poprípade pacienti s kontraindikáciami ku chirurgickej liečbe a pokiaľ takúto liečbu odmietnu, je možné zvážiť kuratívnu rádioterapiu. Aplikuje sa buď samostatne, alebo spolu s chemoterapiou (Jurga, 2010, s. 947). Kuratívna (radikálna) rádioterapia sa tiež používa ako vhodná alternatíva pri niektorých anatomických lokalizáciách a pomáha zachovať funkcie daného orgánu. Maximálna dávka žiarenia používaná pri kuratívnej rádioterapii (vonkajšia rádioterapia 60 – 80 VGy) pri prijateľnej miere vážnych komplikácii (5%) (MOU, 2016, s. 4 – 5). Frakcionačný režim, ktorý sa zameriava na oblasť malej panvy je 5 x 2,0 Gy/týždeň/46 Gy a používa sa štandardne. Po ukončení ožiarenia nádoru sa cielene doožiaruje v dávke okolo 60 Gy (Jurga, 2010, s. 947).

#### **Neoadjuvantná rádioterapia**

Pred operáciou (predoperačná rádioterapia) či pred základným liečebným výkonom je hlavným zámerom neoadjuvantnej rádioterapie zmenšenie nádoru

(downsizing, downstaging). Vďaka tomuto druhu rádioterapie je možné dosiahnutie operability u pôvodne lokálne rozsiahleho neoperovateľného tumoru alebo zmenšenie rozsahu operačnej činnosti. Zároveň pri manipulácii v operovanej oblasti aj redukované riziko rozsevu. Zníženie rizika prípadných vzdialených rozsevov ochorenia dokáže častokrát v spojení s chemoterapiou. Neoadjuvantná liečba sa využíva pri stanovení liečebného postupu, u ktorej bol klinickou štúdiou preukázaný jej prínos, napr. u lokálne pokročilého karcinómu rekta. Zmeny cievneho zásobenia či pooperačné fibrotické zmeny pred operáciou nie sú v oblasti panvy prítomné, dá sa preto predvídať väčšia pravdepodobnosť odpovede oxygénovaných buniek na žiarenie. Súčasne je menšia pravdepodobnosť radiačného poškodenia tenkého čreva, pretože pooperačne môže nastať presun kľúčiek do ožarovanej oblasti malej panvy. Pri neoadjuvantnej liečbe však môže dôjsť k tzv. overtreatmentu, pretože je známy len klinický staging (MOU, 2016, s. 4 – 5). Bežná frakcionácia, ktorá je používaná je 5 x 1,8 – 2,0 Gy/týždeň po dobu 4 – 6 týždňov. Na lokalitu malej panvy sa pomocou frakcionácie aplikuje približne 44 Gy, cielené ožiarenie na lokalitu nádoru dávkou okolo 5 Gy. Medzi slabé stránky neoadjuvantnej rádioterapie patrí oddialenie chirurgickej operácie, kedy sa radí uskutočniť chirurgický výkon 4 až 6 týždňov po skončení neoadjuvantnej liečby. K vylúčeniu vzdialených metastáz je dôležité opätovné vyšetrenie pacienta ešte pred vykonaním operácie. Akcelerované režimy rádioterapie bývajú zvažované u pacientov v pokročilejšom veku alebo pri krvácajúcich nádoroch. Prínosom akcelerovanej rádioterapie je limitovať intraoperačný rozsev. Negatívne však tento režim môže vplývať na vyšší percentuálny nárast nezvratných zmien orgánov v oblasti panvy (fibróza močového mechúra či zjazvenie veľkých ciev, stenóza močovej trubice). Pre zachovanie funkcie zvierača bola vyhodnotená ako vhodnejšia neoadjuvantná rádioterapia oproti adjuvantnej, pretože po chirurgickej procedúre zachováva jucej jeho funkčnosť bola až 50% úspešnosť u predoperačného ožiarenia, ktoré u pooperačného ožiarenia činilo len 30% (Jurga, 2010, s. 946).

### **Adjuvantná rádioterapia**

Úmyslom adjuvantnej rádioterapie je eliminovať predpokladanú zbytkovú mikroskopickú masu. Môže sa zlepšiť celková doba prežitia a taktiež sa znižuje riziko vzniku lokálnej či regionálnej recidívy ochorenia. Najčastejšie je určená po chirurgickom zákroku. Aplikované dávky sú často nižšie ako u kuratívnej liečby (MOU, 2016, s. 4 – 5). Adjuvantná rádioterapia je nariadená u tumorov v rozsahu pT3 a pT4

a pri preukázanom zásahu regionálnych lymfatických uzlín v celkovej dávke pri štandardnej klasifikácii 46 – 50 Gy. V niektorých prípadoch je možné uskutočniť liečbu aj u nádorov pT2 akonáhle sa jedná o zle diferencovaný tumor. Benefitom tejto rádioterapie je tiež, že je známy histologický stav, mínusom je však zvýšená akútna a neskorá toxicita. Morbiditu liečby zvyšuje kombinácia predoperačnej a pooperačnej rádioterapie, preto sa neodporúča, navyše nedochádza k zlepšeniu výsledkov liečby (Richter et al., 2015, s. 282). Zvýšenie celkového prežitia či lokálnej kontroly je možné doceliť pridaním adjuvantnej chemoterapie k pooperačnej rádioterapii. Stúpa však akútna toxicita z 5% na 20 – 30% (Jurga, 2010, s. 946 – 947).

### **Paliatívna rádioterapia**

Primárnym cieľom paliatívnej rádioterapie s krátkodobým zámerom je odstránenie alebo aspoň zmiernenie symptómov nádorového ochorenia (bolesť, útlak) a až druhotným zámerom je predĺženie prežitia. Paliatívna rádioterapia s dlhodobým zámerom sa používa pri lokálnej kontrole ochorenia s cieľom predĺženia prežitia u pokročilých malígnych ochoreniach (MOU, 2016, s. 4 – 5), či „zastavenie krvácania“ (Jurga, 2010, s. 947), pričom sa aplikujú vyššie dávky, a prioritne štandardné frakcionácie (MOU, 2016, s. 4 – 5). Akcelerované frakcionačné režimy, ktoré sa používajú v paliatívnej rádioterapii pri liečbe karcinómu konečníku môžu byť napríklad 10 – 15 x 3,0 Gy (Jurga, 2010, s. 947). Paliatívna rádioterapia progredujúceho nádoru rekta sa zameriava na ožiarenie oblasti panvy ( Foldyna et al., 2008, s. 718).

## **3.4 Chemoterapia**

Prioritné postavenie v liečbe mCRC má chemoterapia, ktorej súčasťou je biologická liečba. Objavením nových chemoterapeutík, ktoré sa zaviedli do spôsobu liečby značne expandovali aj nové možnosti liečebných režimov. V minulosti boli režimy liečby vymedzené len na 5-fluorouracil a leukovirin. Dnes už je dostupné širšie spektrum cytostatík ako napr. oxaliplatina, irinotekan, kepecitabín, raltitrexed (Jurga, 2010, s. 942). V chemoterapii sa prioritne využíva spojenie liečby s monoklonálnymi protilátkami u mCRC ale aj v spojení s niektorými režimami rádioterapie (Kubáčková et al., 2014, s. 212).

### 3.5 Mutácie RAS a BRAF

Medzi najpodstatnejšiu trasu eliminujúcu delenie, smrť buniek, prežívanie či migráciu tumorózných i zdravých buniek sliznice KR zabezpečuje signálna kaskáda EGFR. Činnosť EGFR signálnej trasy je funkčne dozorovaná EGFR u nemutovaných foriem RAS. Zabránením napojenia ligandu na EGFR nastane blokáda celej signálnej trasy. Táto technika sa používa u KRK za aplikácie anti-EGFR protilátok (cetuximab či panitumumab), ktoré blokujú signálnu trasu a taktiež aktivujú imunitný systém. Sú známe tri typy onkogénov RAS, ide o H-RAS, N-RAS a K-RAS. U KRK sú významné KRAS a NRAS, pričom mutácia KRAS je približne u 40% a NRAS 4 – 6% chorých s CRC. Blokáda receptorov protilátkou je neúčinná, pretože dochádza k permanentnej aktivácii proteínov K-RAS a N-RAS vysielajúce podnecujúci signál k jadru nádorovej bunky. Podľa zistení, karcinómy s mutáciou RAS zväčša nemajú mutáciu BRAF. Preto je prospešné vyšetrenie BRAF u nemutovaných foriem RAS a napomáha určovaniu prognózy u pacientov (Barkmanová, Staněk, 2015, s. 167 – 168).

U 10% pacientov s progredujúcim kolorektálnym karcinómom sa vyskytuje mutácia BRAF. Prevažne ide o mutáciu V600E. Takíto pacienti majú veľmi zlú prognózu pri štandardnej kombinačnej biochemoterapii. Progresia je v druhej línii asi 2 mesiace, medián prežitia je 6 mesiacov. Prioritným úmyslom je zameranie tejto mutácie vhodnou liečbou, no spomalenie BRAF sa nepreukázalo účinné, dochádza ku spätoväzobnej aktivácii MAPK dráhy, a teda ku vzniku okamžitej rezistencie. Klinická štúdia BEACON v roku 2018 sa zamerala na ovplyvnenie celej dráhy a to bez použitia bežných chemoterapeutík. Kombinácia encorafenib (BRAF inhibítor), binimetinib (MEK inhibítor) a cetuximab (EGFR inhibítor) ako triplet, (cetuximab + irinotekan/cetuximab + FOLFIRI) ako duplet a kontrolné rameno (cetuximab + irinotekan/cetuximab + FOLFIRI) je podávaná pacientom po progresii na paliatívnu liečbu. Kladná odozva u 48% pacientov s mutáciou BRAF V600E bola práve na liečbu s tripletom a u niekoľkých pacientov došlo k úplnej remisii. Predbežne sa ukazuje priemerná doba do progresie 8 mesiacov, čo je jednoznačne dlhšie ako pri štandardne používanej liečbe. Dobrá znášanlivosť tejto kombinácie v spojení s minimom nežiadúcich účinkov je skvelým benefitom. U viac než 10% prípadov je popisovaná



anémia, únava alebo nárast aktivity AST. Táto liečba prináša novú nádej v boji proti veľmi agresívnemu podtypu kolorektálneho karcinómu.

### 3.6 Imunoterapia

Obmedzenie regulačných zásahov imunitného systému môžeme považovať za hlavnú príčinu vzniku nádorového bujnenia. Od 70. rokov je veľmi podstatná opätovná snaha o aktiváciu imunitných zložiek v boji proti nádorovým bunkám. Obrodienie imunoterapie je možné sledovať hlavne v posledných rokoch. Opätovná aktivácia imunitného systému tzv. checkpoint-inhibítory viedla k výraznému pokroku v liečbe značne agresívnych tumorov pľúc či melanómu. Postupne však prenikla do všetkých oblastí onkológie a hematológie vrátane jej kombinácie s chemoterapiou alebo rádioterapiou. Pri jej realizácii sú však potrebné finančne nákladné biomarkery, ktoré vyberú vhodných pacientov, u ktorých bude táto liečba najviac účinná a súčasne najmenej toxická. Hlavným cieľom je zamerať sa na nádory s veľkou mutačnou záťažou, ktorá je v prípade poškodeného systému mismatch-repair proteínov (dMMR) a následnej mikrosatelitovej nestability (MSI). Nádory s takouto charakteristikou sú zapríčinené zárodočnou mutáciou v niektorom z MMR génov (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) v prípade Lynchovho syndrómu či epigenetickou inaktíváciou MLH1. Testovanie je možné imunohistochemicky v prípade MMR či priamo sekvenčne (MSI), vzájomná korelácia týchto testov je okolo 90%. Pri rozhodovaní o podaní adjuvantnej chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu po operácii kolorektálneho karcinómu v II. štádiu pomáha práve identifikácia pacientov s Lynchovým syndrómom. Takto postihnutí pacienti majú v tomto štádiu v porovnaní s ostatnými oveľa lepšiu prognózu a podanie tejto liečby už neprináša ďalší benefit. Treba poznamenať, že pri hľadaní pacientov so zárodočnou mutáciou je zásadné vyšetrenie mutácie BRAF, najčastejšie V600E. V prípade straty výraznosti proteínu MLH1 potvrdí mutácia BRAF pacientov so sporadickým výskytom kolorektálneho karcinómu, v prípade nemutovaného BRAF by títo pacienti mali podstúpiť ďalšie testovanie k potvrdeniu Lynchovho syndrómu. Tieto markery majú u kolorektálneho karcinómu tiež predpovednú hodnotu práve vzhľadom k imunoterapii. Z pohľadu indikácie tejto liečby je v USA táto situácia jednoduchšia, FDA už schválila použitie nivolumabu, pembrolizumabu a impilimumabu v bežnej klinickej praxi po preukázaní vysokej mikrosatelitovej nestability (MSI-H) či dMMR, a to v roku 2017. Nivolumab schválený FDA v skrátrenom konaní v roku 2017 pre MSI-H či

dMMR pacientov po progresii na chemoterapeutickom režime obsahujúcim flouoropyrimidín, oxalyplatinu a irinotekan. V rovnakej indikácii a v tom istom roku bol schválený aj pembrolizumab. Schválenie kombinačnej liečby sa zakladalo na výsledkoch štúdie, v ktorej bolo celkom 119 MSI-H či dMMR pacientov (82 pacientov po predchádzajúcej progresii na chemoterapii obsahujúcu fluoropyrimidín, oxaliplatinu či irinotekan) liečené kombináciou ipilimumab + nivolumab. Celková odpoveď činila 49%, dosiahnutých bolo aj 5 kompletných remisí. U 83% pacientov trvala odpoveď dlhšie ako 6 mesiacov. Účinnejšia sa zdá byť z tohto pohľadu kombinovaná liečba, v niektorých prípadoch by mohla viesť k dlhodobým remisiám a potencióálnemu vyliečeniu rozšíreného ochorenia. Je potrebné získanie záverov z randomizovaných štúdií a taktiež záverov bežnej klinickej praxe z krajov, kde sa už táto liečba bežne praktizuje. Úsilie použiť aj iné biomarkery, ktoré by umožnili rozšírenie tejto liečby na mikrosatelitovo stabilné nádory (MSS) sa ukázala prospešná u imunoterapie tumorov pľúc. Prínosná sa preukázala štúdia, kde pridaním kombinácie tremelimumab (CTLA4 inhibítor) + durvalumab (PD-L1 inhibítor) zvýšilo aritmetický priemer celkového prežitia predliečených pacientov na symptomatickej terapii zo 4,1 na 6,6 mesiaca. Je dôležité poznamenať, že pacienti neboli ďalej vyberaní, v každom ramene bol jeden pacient s MSI-H, čo sa podarilo zistiť pomocou spätnej analýzy. Práve pôsobením na produkciu transformujúceho rastového faktoru  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) je možné roznieť efekt imunoterapie aj na MSS nádory. Tento nízkomolekulový proteín je významný pri formovaní imunitnej odpovede až k jej útlmu a takisto napomáha diferenciacii T-lymfocytov smerom k regulačným T-bunkám. Jeho objavenie je časté v nádorovom stromate, kde sa predpovedá jeho pôsobenie na útek nádorových buniek z imunologického dohľadu. V liečbe onkologických ochorení sledujeme denne nemalé pokroky. Rovnako ako sa začleňovala imunoterapia do klinickej praxe, zvyšuje sa aj nádej na predĺženie života pacientov alebo aj ich kompletné vyliečenie. Je však treba brať v úvahu finančnú náročnosť liečby (John, 2019, s. 60 – 61).

## **4. Nežiadúce účinky liečby KRK**

### **4.1 Komplikácie chirurgického zákroku**

Problémy po chirurgickom zákroku môžu nastať u 10 – 20% operovaných pacientov (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s. 44). Otvorenie anastomózy patrí medzi najzávažnejšie problémy. Otvorenie sa vytvára zväčša do 48 hodín od prevedenej operácie a signalizuje technickú nepozornosť či zlyhanie chirurga pri výkone (Kroupa, 2006, s. 50). Vznik komplikácie môže byť zapríčinený nesprávnym spojením alebo zlým hojením anastomózy, kedy sa komplikácie objavujú medzi 4 a 6 dňom od operácie. Nadmerné napätie v anastomóze, vek pacienta nad 80 rokov či lokálna sepsa, to všetko patrí medzi rizikové faktory. Operačný výkon sa odporúča zrealizovať 6 – 8 týždňov po ukončení adjuvantnej terapie. U miniatúrnych poranení, kde nedochádza k rozšíreniu za malú panvu sa vykonáva transrektálna operácia. Ak je dehiscencia rozsiahlejšia dochádza k operačnému preskúmaniu spojenou s drenážou brušnej dutiny s obnovou anastomózy. Skoré infekcie a prípadne krvácanie patria k ďalším problémom v chirurgii pričom fajčenie, DM a zlá nutričná výživa pacienta zvyšuje pravdepodobnosť výskytu. Dôkladné plnenie hygieny operačnej rany je prioritné. Antibiotická terapia sa indikuje už pri prvotných náznakoch infekcie. Syndróm krátkeho čreva nastáva u neoperovateľných karcinómov kde dochádza k vysokej stomii. Pre ochorenie je typický úbytok váhy, hnačky alebo malnutrícia, navyše si jeho celková liečba žiada súčinnosť chirurga, gastroenterológa a nutricionistu. Dlhodobé nosenie stomických pomôcok, nesprávne priloženie odberného vrečka a veľký otvor podložky spôsobujú iritačné peristomické dermatitídy. Zabrániť tomu je možné použitím ochranných doštičiek až pokiaľ sa koža úplne nezahojí či používaním špeciálnych podložiek (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s. 44).

### **4.2 Komplikácie po ožiarení**

Nepriaznivým pôsobením rádioterapie vzniká postihnutie sliznice čreva, podráždenie či postihnutie močového mechúra ionizujúcim žiarením. Skorým príznakom po ožiarení býva zápal sliznice, neskôr dochádza k väzivovej prestavbe okolitých tkanív. Bolesťivé nutkanie na defekáciu alebo hnačka so zmesou krvi a hlienu patria medzi príznaky postradiačnej kolitídy. Rizikovejší bývajú pacienti so zníženou

črevnou motilitou a pacienti po operáciách v oblasti panvy a brucha. Zasiachnutie močové ústrojenstva sa prejavuje dysúriou. Prejavy komplikácií majú najvyšší gradient okolo 4 týždňa rádioterapie s prvotnými náznakmi v druhom týždni. Počas terapie sa odporúča zvýšený príjem tekutín okolo 3 litrov každý deň. Aby došlo k eliminácii postradiačných problémov a príznakov, používa sa ožarovanie s modulovanou intenzitou, kde maximálna dávka smeruje do cieleného nádoru s minimálnym ožiarением okolitých štruktúr. Kožné reakcie sa často prejavujú začervenaním alebo suchý či mokrym zlupovaním kože. Ako prevencia sa musí koža pravidelne umývať čistou vodou a neдрáždivým mydlom. Nosenie neprilnavého oblečenia zaručuje aby nedochádzalo k treniu pokožky. Hydratácia pokožky neparfumovaným krémom zabraňuje nadmernému vysušeniu pokožky a znižuje šancu jej zlupovania. V prípade kožných problémov môže byť naordinovaná liečba kortikoidmi. Medzi neskoré komplikácie sa radia chronické kolitídy vznikajúce v rozmedzí 1,5 až 6 rokov po skončení rádioterapie.

### **4.3 Komplikácie pri chemoterapeutickej liečbe**

Pomedzi bežné dopady liečby cytostatikami patrí zvracanie, nauzea či nechutenstvo. Častejšie sklony k týmto komplikáciám majú ženy než muži. Je zvýšené riziko dehydratácie, preto by sa mali lieky na tlmenie zvracania (antiemetiká) podať čo najskôr. Medzi najbežnejšie ťažkosti pri uskutočňovanej chemoterapii patrí flebitída, ktorá sa tvorí pri aplikácii chemoterapeutika do periférnej žily. Aby sa flebitíde zabránilo, onkologickým pacientom je zavedený centrálny žilný port do podkľúčnej žily. Potlačenie krvotvorby v kostnej dreni zapríčiňujú takisto cystostatiká. Potlačenie krvotvorby súvisí s poškodením hemopoetických dreňových buniek pôsobením chemoterapie za možného vzniku trombocytopenie, anémie alebo febrílnej neutropénie. Febrílne neutropénie sa prejavuje zdvihnutím telesnej teploty nad 38 °C pri celkovom počte neutrofilov menej ako 500/ $\mu$ l. Liečba tohto ochorenia na hematologickom oddelení spočíva v podaní hematopoetických rastových faktorov, antimykotík a širokospektrálnych ATB. Pri trombocytopanii je dobré vyhnúť sa krvácaniu, aby bolo možné vykonať chirurgickú operáciu je potrebné sledovať stav trombocytov okolo 50000/ $\mu$ l. Ak je ich úroveň nepostačujúca, indikuje sa transfúzia trombocytových doštičiek. U anémie sa odporúča transfúzia krvi pri poklese hemoglobínu pod 80g/l. Nezriedka sa vyskytujú ťažkosti poškodenia slizníc tráviaceho

traktu – mukozitídy, prejavujúce sa vznikom mykotickej ezofagitídy, aftami v ústnej dutine alebo častými hnačkami. Na liečbu tohoto ochorenia používame čo sa orálnej oblasti týka, analgetiká s antimykotikami, poprípade aj ATB. Treba spomenúť aj podráždenie pokožky, ktoré sa prejavuje napr. začervenaním, jeho elimináciu a nezhoršenie stavu môžeme docieľiť nevystavovaním danej oblasti slnečnému žiareniu a je možné použiť aj kortikoidy, nie však dlhodobo (Zavoral, Grega, Suchánek, 2016, s. 44 – 45).

## Záver

Celosvetovo patrí kolorektálna rakovina k najčastejším druhom rakoviny. Jej najväčší výskyt je hlavne v socioekonomicky vyspelých krajinách, kde ľudia žijú uponáhľaným spôsobom života, neprimerane a nezdravo sa stravujú a nevyvíjajú väčšiu fyzickú aktivitu. Samozrejme riziko KRK môže byť založené aj na genetickom faktore, no práve zdravým životným štýlom a dostatkom pohybu je možné znížiť riziko vzniku tejto rakoviny.

Za hlavný cieľ bolo zvolené zhrnutie odborných informácií o prevencii a diagnostike kolorektálneho karcinómu. Práve prevencia, či už v podobe primárnej, kedy je snaha vzniku ochorenia predchádzať. Alebo aj prevencia kvartérna, kedy je u už vzniknutého ochorenia snaha zabezpečiť čo najväčší komfort pre pacienta a včas predvídať dôsledky progredujúceho nádorového ochorenia, ktoré by mohli znížiť kvalitu alebo skracovať život pacienta. V diagnostike sa jedná o čo najskoršie zachytenie nádorového ochorenia, pretože približne polovica novo diagnostikovaných pacientov s týmto ochorením sa nachádza v pokročilejšom štádiu a nádej na ich úplné vyliečenie je o to nižšia.

Určenie TNM klasifikácie nádoru a zaradenia do štádií je dôležitým krokom k správne mu návodu na liečbu nádorového ochorenia. Liečba kolorektálneho karcinómu sa prioritne vykonáva pomocou chirurgickej operácie tumoróznej masy, poprípade metastáz. Ak nie je možné previesť resekciu nádorového ložiska kvôli zlej prístupnosti alebo aj inému problému, je možné využiť inú techniku liečby a pokiaľ dôjde k zmenšeniu nádorovej masy, vykonať resekciu sekundárne, ak to podmienky umožňujú. Prepojenie chirurgickej liečby s rádioterapiou či chemoterapiou má veľký význam, treba však zvážiť možné riziká a prínosnosť zvolenej liečby u každého pacienta individuálne. U pacientov v pokročilom štádiu KRK je primárnym zámerom pacientovi podávať paliatívnu liečbu, zvýšiť kvalitu života a tlmieť bolesti spôsobené ochorením.

Každý druh liečby KRK má aj nežiadúce účinky, s ktorými treba počítať, a je potrebné vhodnými odbornými postupmi snažiť sa im predchádzať a v prípade ich vzniku naindikovať vhodnú liečbu.

## Zoznam bibliografických odkazov

1. BARKMANOVÁ, Jaroslava a Libor STANĚK. Význam testování RAS u kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2015, **9**(4), 167-170. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
2. Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., ... Cassoni, P. (2017). Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria—What has changed and why? *Virchows Archiv*, **472**(4), 519–531. doi:10.1007/s00428-017-2276-y
3. DE MATOS, Maria Beatriz, Laura Elisabete BARBOSA a João Paulo TEIXEIRA. Narrative review comparing the epidemiology, characteristics, and survival in sporadic colorectal carcinoma/Lynch syndrome. *Journal of Coloproctology* [online]. 2020, **40**(1), 73-78 [cit. 2020-03-09]. DOI: 10.1016/j.jcol.2019.07.006. ISSN 22379363. Dostupné tiež z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2237936319301030>
4. DOHNALOVÁ, Dagmar. Repetitorium patologie pro praktická cvičení. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. Skripta. ISBN 978-80-244-4002-6.
5. FOLDYNA, Martin, Tomáš BÜCHLER, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Eva VORŠILKOVÁ. Stručný přehled radioterapie karcinomu rekta. *Praktický lékař*. 2008, **88**(12), 718-721. ISSN 0032-6739.
6. Gershenwald, J. E., Scolyer, R. A., Hess, K. R., Sondak, V. K., Long, G. V., ... Ross, M. I. (2017). Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**(6), 472–492. doi:10.3322/caac.21409
7. HOLUBOVÁ, Adéla. Sestra v prevenci a včasné diagnostice nádorových onemocnění. *Sestra. Tematický sešit 228 - Onkologie*. 2008, **18**(9), 44. ISSN 1210-0404. Dostupné tiež z: <http://www.sestra.cz/scripts/detail.php?id=383370>
8. HOU, Jason K. Colorectal cancer in Crohn's disease: closing the gap. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2020 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30046-7. ISSN 24681253. Dostupné tiež z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125320300467>
9. Radioterapie. *Mou.cz* [online]. Brno: Hynková, Doleželová, Šlampa, 2016 [cit. 2020-03-08]. Dostupné tiež z: [file:///C:/Users/User/Downloads/kro-zaklady-radioterapie%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/kro-zaklady-radioterapie%20(2).pdf)
10. CHAN, A. T. a E. L. GIOVANNUCCI. Primary Prevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [online]. 2010, **6**(138), 2029-2043 [cit. 2020-02-17]. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.057. Dostupné tiež z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420944>

11. JOHN, Stanislav. Co je nového u kolorektálního karcinomu? *Onkologie*. 2019, **13**(2), 59-62. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
12. JURGA, Ľudovít. Klinická a radiačná onkológia. Druhý diel / Ľudovít M. Jurga. 2010. ISBN 9788080633028.
13. KALA, Zdeněk, Vladimír PROCHÁZKA, Tomáš GROLICH, Vladimír ČAN, Lenka OSTŘÍŽKOVÁ, Vlastimil VÁLEK a Pavel ŠLAMPÁ. Moderní trendy v chirurgii kolorektálního karcinomu aneb co by měl onkolog vědět o práci chirurga. *Onkologie*. 2017, **11**(2), 54-60. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
14. KROUPA, Karel. Chirurgická léčba rakoviny konečníka a hrubého čreva. *Onkológia*. Solen, 2006, **1**(1), 42-50. ISSN 1339-4215.
15. KUBÁČKOVÁ, Kateřina, Karel HEJDUK, Zbyněk BORTLÍČEK, Petr BRABEC a Jana PRAUSOVÁ. Účinnost terapie bevacizumabem u nemocných s mCRC bez průkazu mutace K-RAS. *Časopis lékařů českých*. 2014, **153**(4), 212. ISSN 0008-7335. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/kolorektalni-karcinom-cast-3-49538>
16. Lawler M, Alsina D, Adams RA on behalf of the Bowel Cancer UK Critical Research Gaps in Colorectal Cancer Initiative, et al  
Critical research gaps and recommendations to inform research prioritisation for more effective prevention and improved outcomes in colorectal cancer  
*Gut* 2018;**67**:179-193.
17. NAŇKA, Ondřej, Miloslava ELIŠKOVÁ a Oldřich ELIŠKA, HOUDEK, Lubomír, ed. Přehled anatomie. 2. dopl. a přeprac. vyd. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-612-0.
18. OLÉN, Ola, Rune ERICHSEN, Michael C SACHS, et al. Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* [online]. 2020 [cit. 2020-03-03]. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30005-4. ISSN 24681253. Dostupné tiež z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125320300054>
19. OPLETAL, Petr a Michal STANDARA. CT kolonografie – přehled vývoje metodiky a indikací. *Klinická onkologie*. 2012, **25**(4), 241-245. ISSN 0862-495X. Dostupné tiež z: <http://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/archiv/>
20. Kolorektální karcinóm. *Linkos.cz* [online]. Brněnské onkologické dny a XXIV. Konference pro sestry a laboranty: Prandlová, Kučerová, 2010 [cit. 2020-03-09]. Dostupné tiež z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/kolorektalny-karcinom/>



21. PROCHÁZKA, Vlastimil a Rudolf CHLUP. Kolorektální karcinom a diabetes mellitus. *Vnitřní lékařství*. 2008, **54** (10), 979-984. ISSN 0042-773X. Dostupné tiež z: [http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl\\_08\\_10\\_12.pdf](http://www.vnitrnilekarstvi.cz/pdf/vl_08_10_12.pdf)
22. RICHTER, Igor, Josef DVOŘÁK, Jiří BARTOŠ, Peter HROMÁDKA a Jiří ŠKACH. Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta. *Onkologie*. 2015, **9**(6), 282-286. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
23. RYSKA, Miroslav. Současný konsenzus v kurativní resekci jater při léčbě nemocného s metastatickým kolorektálním karcinomem. *Časopis lékařů českých*. 2014, **153**(4), 213-215. ISSN 0008-7335. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/kolorektalni-karcinom-cast-3-49538>
24. SCHNEIDEROVÁ, Michaela a Vladimír BENCKO. Kolorektální karcinom – současný pohled na rizikové a protektivní faktory, možnosti prevence. *Onkologie*. 2015, **9**(4), 178-182. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
25. SKÁLA, Bohumil. *Prevence a screening onkologických onemocnění: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, [2018]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-03-3.
26. SOBIN, L. H. a Christian WITTEKIND. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů: česká verze 2004*. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 2004. ISBN 80-7280-391-3. Dostupné tiež z: <http://kramerius.medvik.cz/search/handle/uuid:MED00121687>
27. ŠACHLOVÁ, Milana a Ondřej MÁJEK. Screening kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2015, **9**(4), 162-166. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
28. ŠVESTKA, Tomislav a Tomáš KRECHLER. Prevence kolorektálního karcinomu. *Časopis lékařů českých*. 2016, **155**(2), 27-29. ISSN 0008-7335. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/prevence-kolorektalniho-karcinomu-57701>
29. TOMÍŠKA, Miroslav, Š NOVOTNÁ, Lada KLVAČOVÁ, Jana TŮMOVÁ a Andrea JANÍKOVÁ-OBOŘILOVÁ. Vitamin D při léčbě nádorového onemocnění. *Klinická onkologie*. 2015, **28**(2), 99-104. ISSN 0862-495X. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-clanek/vitamin-d-pri-lecbe-nadoroveho-onemocneni-51843>
30. VOJTĚCHOVÁ, Gabriela, Štěpán SUCHÁNEK, Tomáš GREGA, Ondřej MÁJEK, Ladislav DUŠEK a Miroslav ZAVORAL. Screening kolorektálního karcinomu. *Kardiologická revue – Interní medicína*. 2014, **16**(3), 235-239. ISSN 2336-288x. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/kardiologicka-revue-clanek/screening-kolorektalniho-karcinomu-49244>

31. VOŠKA, Michal, Tomáš GREGA, Gabriela VOJTĚCHOVÁ, et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a optické koloskopie u osob s pozitivním imunochemickým testem na okultní krvácení do stolice – multicentrická, prospektivní studie. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2019, 73(5), 398-403. DOI: 10.14735/amgh2019398. ISSN 1213-323X. Dostupné tiež z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/ceska-slovenska-gastro/2019-5-7/porovnaní-účinnosti-kolonické-kapslové-endoskopie-a-optické-koloskopie-u-osob-s-pozitivním-imunochemickým-testem-na-okultní-krvácení-do-stolice-multicentrická-prospektivní-studie-116575>
32. ZAVORAL, Miroslav, Tomáš GREGA a Štěpán SUCHÁNEK. Komplikace léčby kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2016, 10(1), 41-47. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>
33. ZAVORAL, Miroslav, Gabriela VOJTĚCHOVÁ, Ondřej MÁJEK, Ondřej NGO, Tomáš GREGA, Bohumil SEIFERT, Ladislav DUŠEK a Štěpán SUCHÁNEK. Populační screening kolorektálního karcinomu v České republice. *Časopis lékařů českých*. 2016, 155(1), 7-12. ISSN 0008-7335. Dostupné tiež z: <http://www.prolekare.cz/casopis-lekaru-ceskych-clanek/populacni-screening-kolorektalniho-karcinomu-v-ceske-republice-57263>
34. ZAVORAL, Miroslav, Gabriela VOJTĚCHOVÁ a Štěpán SUCHÁNEK. Klasifikace kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. 2013, 7(4), 172-175. ISSN 1802-4475. Dostupné tiež z: <http://www.onkologiecs.cz/archiv.php>

## Zoznam použitých skratiek

ATB – antibiotiká

AST – aspartátaminotransferáza

CEA – karcinoembryonálny antigén

CCE – colon capsule endoscopy

cm – centimeter

CO<sub>2</sub> – oxid uhličitý

CRC – kolorektálny karcinóm

CTC – CT kolonografia

cTNM – klinická predliečebná klasifikácia

č. – číslo

ČR – Česká republika

DM – diabetes mellitus

dMMR – mismatch-repair proteínov

EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora

et al. – a kolektív

EUS – endosonografia konečníka

FDA – Food and Drug Administration

Gy – gray

gTOKS – guajágový test na okultné krvácanie do stolice

HPFS – health professionals follow-up study

KR – kolorektum

KRK – kolorektálny karcinóm

LS – Lynchov syndróm

MAPK – mitogen-activated protein kinase

mCRC – metastatický kolorektálny karcinóm

MMR – mismatch-repair

MRI – zobrazovanie magnetickou rezonanciou

MSI – mikrosatelitová nestabilita

MSI-H – vysoká mikrosatelitová nestabilita

MSS – mikrosatelitovo stabilné

napr. – napríklad

PET/CT – pozitronová emisná tomografia/výpočetná tomografia

s. – strana

TNM – Tumor-Nodus-Metastasis

TOKS – test na okultné krvácanie do stolice

tzv. – takzvaný

USA – Spojené štáty Americké

WHO – world health organization