

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

VÝVOJ DIAGNOSTICKÝCH METOD KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TEREZA PEŠKOVÁ

Vedoucí bakalářské práce: PharmDr. Petra Fikrová, PhD

HRADEC KRÁLOVÉ

2023

Poděkování

Tímto bych chtěla moc poděkovat PharmDr. Petře Fikrové, PhD. za odborné vedení při psaní bakalářské práce, poskytnutí užitečných rad a za čas, který mi věnovala. Poděkování patří také mé rodině, která při mně stála a podporovala mě při studiu.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

v Hradci Králové 30. 4. 2023

OBSAH

| | |
|--|----|
| OBSAH | 4 |
| 1. Abstrakt | 6 |
| 2. Abstract | 7 |
| 3. Úvod | 8 |
| 4. Zadání – cíl práce | 9 |
| 5. Tlusté střevo (<i>intestinum crassum</i>)..... | 10 |
| 5.1 Základní anatomická stavba tlustého střeva a konečníku | 10 |
| 5.1.1 Slepé střevo (caecum) | 10 |
| 5.1.2 Tračník (colon)..... | 11 |
| 5.1.3 Konečník (rectum) | 11 |
| 5.2 Základní histologická stavba tlustého střeva | 11 |
| 5.2.1 Sliznice (tunica mucosa) | 12 |
| 5.2.2 Podslizniční vazivo (tela submucosa) | 12 |
| 5.2.3 Vrstva svaloviny (tunica muscularis)..... | 13 |
| 5.2.4 Peritoneální povlak (tunica serosa)..... | 13 |
| 5.3 Základní histologická stavba konečníku..... | 14 |
| 5.4 Patologie tlustého střeva a konečníku..... | 14 |
| 5.4.1 Lynchův syndrom I a II..... | 14 |
| 5.4.2 Familiární adenomatózní polypóza (FAP)..... | 14 |
| 5.4.3 Ulcerózní kolitida..... | 15 |
| 5.4.4 Crohnova nemoc | 15 |
| 6. Kolorektální karcinom..... | 16 |
| 6.1 Základní charakteristika..... | 16 |
| 6.2 Výskyt kolorektálního karcinomu | 17 |
| 6.2.1 Rakovina tlustého střeva a konečníku v Evropě | 18 |
| 6.2.2 Rakovina tlustého střeva a konečníku na ostatních kontinentech | 18 |
| 6.2.3 Rakovina tlustého střeva a konečníku v České republice | 19 |
| 6.3 Etiologie..... | 20 |
| 6.3.1 Vnitřní rizikové faktory | 21 |
| 6.3.2 Vnější rizikové faktory | 21 |
| 6.4 Klasifikace nádorů..... | 22 |
| 6.4.1 Anatomické dělení | 22 |

| | |
|---|----|
| 6.4.2 Dukesova klasifikace | 23 |
| 6.4.3 TNM klasifikace | 23 |
| 6.4.4 Stadia karcinomu (Staging)..... | 25 |
| 6.5 Příznaky KRK..... | 25 |
| 6.6 Prevence a prognóza KRK..... | 26 |
| 6.7 Léčba KRK | 27 |
| 7. Diagnostika kolorektálního karcinomu | 29 |
| 7.1 Screeningové metody..... | 29 |
| 7.1.1 Test okultního krvácení do stolice (TOKS) | 31 |
| 7.1.2 Screeningová kolonoskopie | 31 |
| 7.1.3 Screening vysokorizikových skupin obyvatel..... | 32 |
| 7.2 Laboratorní diagnostika kolorektálního karcinomu..... | 32 |
| 7.2.1 Nádorové markery indikované u KRK | 33 |
| 7.2.2 Genetická diagnostika KRK..... | 34 |
| 7.3 Endoskopické metody..... | 35 |
| 7.3.1 Anoskopie a rektoskopie..... | 35 |
| 7.3.2 Kolonoskopie | 36 |
| 7.3.3 Endosonografie | 37 |
| 7.4 Radiodiagnostické vyšetřovací metody | 37 |
| 7.4.1 Irigografie | 37 |
| 7.4.2 Ultrasonografie | 38 |
| 7.4.3 Výpočetní tomografie (CT)..... | 39 |
| 7.4.4 Magnetická rezonance (MR)..... | 40 |
| 7.4.5 Hybridní metody (PET/CT a PET/MR)..... | 40 |
| ZÁVĚR..... | 41 |
| SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK | 42 |
| SEZNAM OBRÁZKŮ | 43 |
| SEZNAM TABULEK..... | 44 |
| SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY | 45 |

1. Abstrakt

Bakalářská práce je rešerší na téma onemocnění kolorektálního karcinomu (KRK), jeho výskyt, prevenci, léčbu, ale především na metody diagnostiky, které napomáhají odhalení tohoto onemocnění.

V první části práce je nejprve anatomicky a histologicky popsáno tlusté střevo a jeho patologie. Poté je představeno onemocnění KRK, jeho vznik, výskyt, příznaky, prevence, a nakonec možnosti léčby.

V další části už se práce zaměřuje na konkrétní metody diagnostiky. Jako jedna z nejúčinnějších zbraní k včasnému zachytu karcinomů slouží screeningový program, který využívá metody vyšetření okultního krvácení do stolice a kolonoskopii. Samotná kolonoskopie se řadí k tzv. zlatému standardu diagnostiky KRK, protože i přes vyvíjení nových, modernějších metod k diagnostice, tak stále kolonoskopie patří k nejpoužívanější a nejspolehlivější metodě. Dále jsou popsány radiologické metody, především výpočetní tomografie (CT) nebo magnetická rezonance (MR), které udělaly pokroky směrem k přesnějším a časnějším zachytu počátečních lézí, ale i přesto se nejčastěji kombinují právě s kolonoskopií, aby podaly komplexní a podrobnější obraz při diagnostice. Právě tyto nové metody, jako virtuální kolonoskopie, pozitronová emisní tomografie kombinovaná s CT (PET/CT) nebo hepatobiliární kontrastní látky v MR, jsou v práci také popsány.

Cílem práce je přehledně popsat aktuálně používané vyšetřovací metody k diagnostice KRK, ale také se ohlédnout za některými, které se již tak často nevyužívají.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, tlusté střevo, nádorové onemocnění, diagnostika, kolonoskopie, endoskopické metody, radiologické metody

2. Abstract

The bachelor thesis is a review focused on colorectal cancer (CRC), its incidence, prevention, treatment, but especially on the methods of diagnosis that help to detect this disease.

In the first part of the thesis, the colon is anatomically and histologically described. Next is presented the disease of the CRC, its origin, occurrence, symptoms, prevention, and finally treatment options.

In the next part, the work focuses on specific methods of diagnosis. One of the most effective method for early detection of cancer is a screening program that uses the methods of examination of occult bleeding into the stool and colonoscopy. Colonoscopy itself is considered to be the gold standard for the diagnosis of CRC. Despite the development of new and more modern methods for diagnosis, colonoscopy is still one of the most widely used and most reliable methods. Furthermore, radiological methods, especially computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), are described. These methods have made a great move towards detecting lesions more accurately and earlier. These methods are also still often combined with colonoscopy to provide a more comprehensive and detailed picture for diagnosis. These new methods, such as virtual colonoscopy, positron emission tomography combined with CT (PET/CT), or hepatobiliary contrast agents in MRI are also described in this thesis.

The aim of this thesis is to review the currently used methods for the diagnosis of CRC, but also to look back at some methods that are no longer used so frequently.

Keywords: colorectal cancer, colon, cancer, diagnosis, colonoscopy, endoscopic methods, radiological methods

3. Úvod

Rakovina tlustého střeva a konečníku neboli kolorektální karcinom (KRK) patří mezi tzv. civilizační onemocnění a řadí se mezi nejrozšířenější karcinomy na celém světě. KRK postihuje ve stejné míře ženy i muže, přičemž u obou pohlaví je kritický věk kolem 50. roku života, ale onemocnění se nevyhýbá ani mladším ročníkům. Výskyt a propuknutí onemocnění také podporují rizikové faktory. Na rozdíl od mnoha jiných druhů rakoviny, KRK lze velmi časně zachytit formou prevence, na kterou je v současné době dáván čím dál větší důraz, a tím se zlepšují pacientovy šance na vyléčení. I přesto je mnoho karcinomů odhaleno až v pokročilých stádiích, a proto je stále nutné vyvíjet nové metody, které tato čísla sníží.

I přesto, že v posledních letech výskyt a úmrtnost KRK lehce klesá, onemocnění se pohybuje stále na předních příčkách výskytu mezi ostatními karcinomy. Zásahu na poklesu má především včasný záchyt a diagnostika KRK v počátečním stádiu. Také se rozšiřuje povědomost o tomto onemocnění a tím se podporují screeningové programy, které cílí právě na ohrožené skupiny a brzký záchyt onemocnění u těchto skupin.

4. Zadání – cíl práce

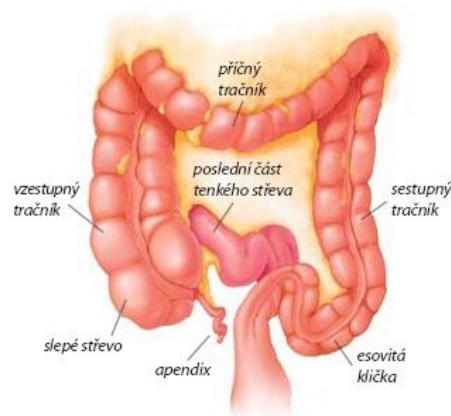
Cílem této práce je představit onemocnění kolorektálního karcinomu a podat souhrn o jednotlivých současně nejpoužívanějších diagnostických metodách pro kolorektální karcinom a zaměřit se na jejich vývoj a pokrok v posledních letech.

5. Tlusté střevo (*intestinum crassum*)

5.1 Základní anatomická stavba tlustého střeva a konečníku

Tlusté střevo (*intestinum crassum*) je konečnou částí trávicí trubice a tento úsek dosahuje délky 1,3-1,7 metrů a šířky kolem 5-8 centimetrů. Z tenkého střeva přijímá tekutý až kašovitý obsah, z kterého byla v tenkém střevě vstřebána většina živin. V úseku tlustého střeva jsou z tohoto obsahu vstřebávány elektrolyty, voda a některé vitaminy. Zbytek obsahu je zahušťován a formován ve stolici a odstraněn řitním otvorem. [1,2]

Tlusté střevo se skládá z tračnicků (vzestupného, příčného, sestupného, esovité kličky) a konečníku, který přechází v řitní otvor (viz Obrázek č.1).



Obrázek č. 1 Anatomie tlustého střeva (dostupné z https://www.zdravikvam.cz/STREVO-TLUSTE-c10_31_2.htm) [citováno 22.3.2023]

5.1.1 Slepé střevo (caecum)

Slepé střevo je začátek tlustého střeva ležící směrem dolů v pravé jámě kyčelní a měřící 6-8 cm. Je vakovitě rozšířený a jedná se o nejširší část tlustého střeva o průměru 6-7,5 cm. Z mediální strany do slepého střeva ústí kyčelník (*ileum*) a toto ústí je uzavřeno ileocekální chlopní. Přední plocha slepého střeva naléhá na přední břišní stěnu, na vnitřní stěnu doléhají kličky tenkého střeva. [1,2,3,4]

Z dorzální strany odstupuje tenký červovitý výběžek (*appendix vermiformis*), který je dlouhý průměrně 5-10 cm a tlustý asi 0,5-1 cm. Stěna appendixu je bohatě protkaná lymfatickou tkání a bývá častým místem zánětů (*apendicitida*). Začátek appendixu má stálou polohu, ale jeho volný konec může vzhledem k jeho délce a pohyblivosti zaujímat více poloh. Nejčastěji směřuje do malé pánve (pelvická poloha), kde se nachází v blízkosti močového měchýře nebo vaječníků. [2,3,5]

5.1.2 Tračník (colon)

Vzestupný tračník (*colon ascendens*) stoupá vzhůru od slepého střeva až ke spodině pravého jaterního laloku. Zde se tlusté střevo ohýbá doleva (*flexura coli dextra*) a přechází do tračníku příčného. Vzestupný tračník je dlouhý 12-16 cm a jeho zadní plocha srůstá se zadní stěnou břišní dutiny. Přední plocha se dotýká břišní stěny a vnitřní strany se dotýkají kličky tenkého střeva. [1,2,5]

Příčný tračník (*colon transversum*) se nachází skrz břišní dutinu od pravého (jaterního) ohbí až k levému (slezinnému) ohbí jako prověšený oblouk a délkou dosahuje 50-60 cm. Spodní část oblouku obvykle dosahuje až k pupku. Ve slezinném ohbí (*flexura coli sinistra*) se příčný tračník stáčí směrem dolů a přechází do sestupného tračníku. Toto ohbí je uloženo pod slezinou, hluboko za žaludkem a dotýká se dolní poloviny levé ledviny. [1,2]

Sestupný tračník (*colon descendens*) je oproti předchozím úsekům užší a je dlouhý 22-30 cm. Sestupuje podél levé stěny břišní do levé kyčelní jámy, kde přechází v esovitou kličku. Stejně jako vzestupný tračník, je i sestupný tračník srostlý se zadní stěnou břišní. [1,2]

Esovitá klička (*colon sigmoideum*) je dlouhá 30-40 cm a s průměrem 3,7 cm patří mezi nejúžší část tlustého střeva. Ve výši hřebene kyčelní kosti začíná a v úrovni obratlů S2 a S3 přechází do konečníku. Klička nejprve míří mediálně vzhůru a poté do malé pánve, kde na ni navazuje konečník, poslední část tlustého střeva. [1,2,5]

5.1.3 Konečník (rectum)

Konečník navazuje v malé pánvi těsně před křížovou kostí na esovitou kličku. Začíná rozšířením do tzv. ampuly (*ampulla recti*). Ampule je místo, kde se shromažďuje stolice a její šířka závisí na náplni, kolísá tedy mezi 4-10 cm. Dolní úsek konečníku se nazývá řitní kanál (*canalis analis*), je dlouhý 2-4 cm a prochází pánevním dnem. Je velmi úzký ale při vyprazdňování stolice se rozšiřuje. Konečník je dlouhý 12-15 cm a končí řitním otvorem (*anus*). [2,5]

5.2 Základní histologická stavba tlustého střeva

Stěna trávicí trubice se obecně skládá ze 4 charakteristických vrstev: sliznice (*tunica mucosa*), podslizničního vaziva (*tela submucosa*), svaloviny (*tunica muscularis*) a peritoneálního povlaku (*tunica serosa*). Stěnu tlustého střeva lze již makroskopicky rozlišit od

stěny tenkého střeva, a to především podle těchto 3 znaků: podélné pruhy ztlustělé svaloviny (*taeniae*), výdutě stěny, tzv. haustry a stopkaté, lalúčkovité přívěsky orgánové pobřišnice vyplněné tukem (*appendices apiploicae*).

Dle mikroskopie se tlusté střevo liší od tenkého střeva především absencí klků a Kerckringových řas. Lze zde najít také méně enterocytů, a naopak četné zastoupení pohárkových buněk. Dlouhé Lieberkühnovy krypty rovněž neobsahují Panethovy buňky, které jsou charakteristické pro tenké střevo. [2,5]

5.2.1 Sliznice (tunica mucosa)

Sliznice tlustého střeva je pokryta jednovrstevným cylindrickým epitelem resorpčního charakteru. Na pohled je sliznice bledá až šedá a neobsahuje žádné klky. Obsahuje však velké množství hlenových žláz, jejichž hlen poskytuje sliznici ochranu. Na povrchu jsou patrné poloměsíčitě řasy (*plicae semiluminare*s) a sliznice je uspořádána v dlouhé Lieberkühnovy krypty, které jsou rovněž vystlané jednovrstevným cylindrickým epitelem. Sliznice je uspořádána do 3 vrstev (viz Obrázek č.2 a Obrázek č. 3):

- Lamina epithelialis (epitel) – vrstva jednovrstevného cylindrického epitelu, ve kterém se vyskytují i jiné buňky. Vyskytují se zde enterocyty a pohárkové buňky, které mají resorpční vlastnosti. Také se zde vyskytují M-buňky, které leží především v lymfatických uzlíkách a chomáčkové buňky, které plní roli receptorů.
- Lamina propria mucosae se vyskytuje v celém tlustém střevě a je složena z množství řídkého kolagenního vaziva protkaného množstvím retikulárních vláken. Probíhají zde také krevní a lymfatické cévy spolu s nervovými vlákny. Obsahuje velké množství lymfatických uzlíků, nejvíce se jich nachází v apendixu, kde je nahromaděna lymfatická tkáň.
- Lamina muscularis mucosae neboli slizniční svalovina je rozdělena na dvě hlavní vrstvy – cirkulární a longitudinální vrstva hladké svaloviny, oddělující mucosu od submucosy. [1,2,5]

5.2.2 Podslizniční vazivo (tela submucosa)

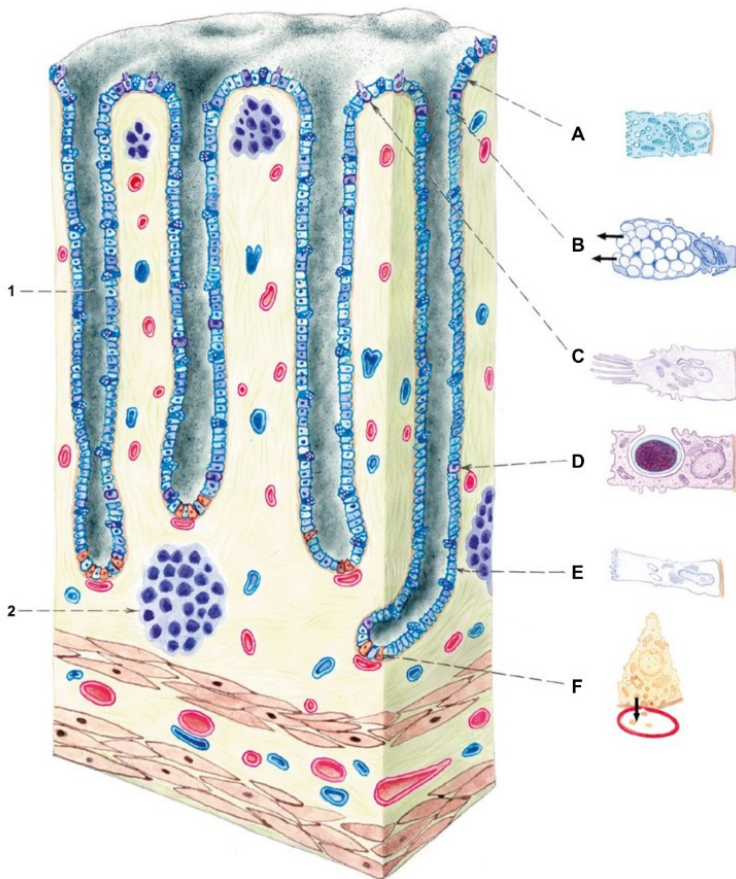
Podslizniční vazivo je silnější vrstva řídkého kolagenního vaziva obsahující mnoho mizních uzlíků, krevní a lymfatické cévy, a také žlázy. Vyskytuje se zde cévní a nervová pletěň (*plexus submucosus Meissneri*), která se podílí na řízení pohybů lamina muscularis mucosae a reguluje prokrvení sliznice.

5.2.3 Vrstva svaloviny (tunica muscularis)

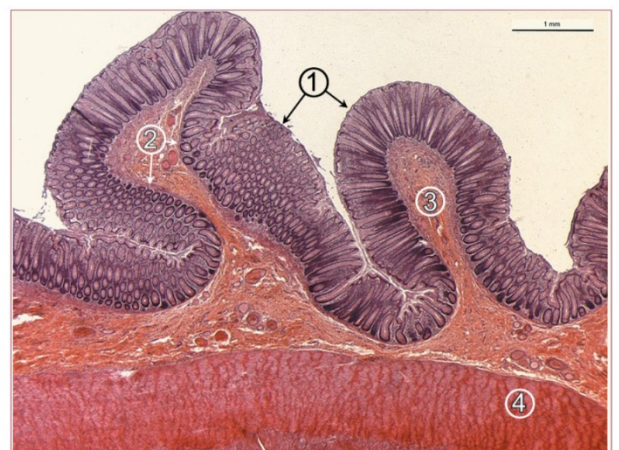
Svalová vrstva se skládá z vnitřní cirkulární a vnější longitudinální vrstvy. Smrštěním slabé cirkulární vrstvy vznikají na střevě zářezy a mezi nimi výpuky – haustra. Zesílením longitudinální vrstvy vznikají tři podélné pruhy vedoucí od appendixu až po konečník tzv. *taenie*. V taeniích se nacházejí malé stopkaté vychlípeniny peritoneálního povlaku – *appendices epiploicae*.

5.2.4 Peritoneální povlak (tunica serosa)

Seróza tlustého střeva se nijak zvláště neliší od serózy tenkého střeva a má stejnou stavbu. Tenká vrstva vaziva obsahuje krevní a lymfatické cévy, tukovou tkáň a je kryta jednovrstevným plošným epitelem (mezotelem). Na povrchu vytváří delší stopkaté výběžky (*appendices epiploicae*), které obsahují tukové vazivo. [1,2,5]



Obrázek č. 2 Stavba sliznice tlustého střeva; schématický model 1. Lieberkühnova krypta, 2. lymfatický uzlík, A. enterocyt, B. pohárková buňka, C. chomáčková buňka, D. M-buňka, E. nediferencovaná (kmenová) buňka, F. endokrinní buňka (dostupné z knihy ČIHÁK, 2013) [citováno 22.3.2023]



Obrázek č. 3 Tlusté střevo (Massonův žlutý trichrom) 1. Lieberkühnova krypty, 2. lamina muscularis mucosae, 3. tunica submucosa, 4. tunica muscularis (dostupné z knihy MARTÍNEK, VACEK, 2008) [citováno 22.3.2023]

5.3 Základní histologická stavba konečníku

Stěna konečníku je až na pár odlišností stejná jako stěna tlustého střeva. Sliznice je mohutná a vytváří v ampulla recti tři poloměsíčitě řasy (*plicae transversae recti*) – Houstonovu, Kohlrauschovu a Nélatonovu řasu. V řitním kanálu je sliznice uspořádána v podélné řasy protkané žilními pleteněmi. V místě, kde konečník přechází v řitní kanál, je cirkulární vrstva zesílena a vytváří hladký vnitřní svěrač konečníku (*m. sphincter ani internus*). Zvnějška je uložen příčně pruhovaný zevní svěrač konečníku (*m. sphincter ani externus*), který je prokrven míšními nervy a ovlivňuje defekační reflex. Většina konečníku je pokryta jednovrstevným cylindrickým epitelem s resorpční schopností. Tento epitel přechází v řitním otvoru na epitel vícevrstevný dlaždicový nerohovatější. [2,5]

5.4 Patologie tlustého střeva a konečníku

Střeva jsou velmi častým orgánem, ve kterém vznikají patologie. Nemocí, které se zde vyskytují, je opravdu hodně, přes záněty, kolitidy, vředové léze až po karcinomy. Některé tyto nemoci napomáhají a podporují vznik kolorektálního karcinomu. Mezi tyto onemocnění patří dvě dědičné onemocnění, Lynchův syndrom I a II a familiární adenomatózní polypóza. Vliv na výskyt kolorektálního karcinomu mají také jiná onemocnění, především chronické záněty střev, jako jsou ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc. [5,6]

5.4.1 Lynchův syndrom I a II

Lynchův syndrom neboli hereditární nepolypózní kolorektální karcinom patří mezi autosomálně dominantní onemocnění, jehož výskyt představuje vysoké riziko při vzniku kolorektálního karcinomu bez předcházejícího výskytu nezhoubných polypů. Lynchův syndrom I je typický vznikem rakoviny před 50. rokem života a postihuje více členů rodiny. Lynchův syndrom II je charakterizován výskytem dalších karcinomů, nejčastěji ovaria a endometria. Oba tyto syndromy jsou způsobeny mutacemi genů, které mají na starosti opravy replikačních chyb DNA v zárodečných buňkách. Lynchův syndrom způsobuje 2-3 % všech kolorektálních karcinomů. [5,7]

5.4.2 Familiární adenomatózní polypóza (FAP)

FAP je dědičné onemocnění s autosomálně dominantním typem dědičnosti. Projevuje se četným výskytem polypových adenomů na povrchu střeva. Počty polypů se pohybují od

stovek až po tisíce. Mimo polypů na povrchu střeva se onemocnění projevuje vznikem jiných nádorů mimo střevo, jako nádory kůže, osteomy nebo karcinomy štítné žlázy. Na rozdíl od Lynchova syndromu je FAP méně častá. Riziko vývoje kolorektálního karcinomu z tohoto onemocnění je téměř 100%. [5,7]

5.4.3 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida se řadí k tzv. idiopatickým onemocněním neboli onemocněním z neznámé příčiny. Patří ke chronickým zánětům střeva a vyskytuje se především u mladších pacientů, nejčastěji od 15-25 let. Zánět je nespecifický, patří do skupiny negrnulomatózních zánětů a projevuje se hnisavou hemoragií až vředy. Zprvu se onemocnění vyskytuje v oblasti rekta, ale postupně se šíří orálně a většinou postihuje celé střevo. Ve střevní stěně postihuje pouze mukózu a submukózu. [7,8]

5.4.4 Crohnova nemoc

Crohnova nemoc, stejně jako ulcerózní kolitida, patří k idiopatickým onemocněním. Toto onemocnění se může vyskytovat v celém zažívacím traktu, od dutiny ústní až po řitní otvor. Je typické segmentálním (úsekovým) postižením, tzn. úseky postižené zánětem se střídají s úseky zdravými a nejčastěji postihuje termální ileum a tlusté střevo. Zánět tohoto onemocnění je granulomatózní a vyskytuje se ve všech vrstvách střevní stěny, čímž se odlišuje od ulcerózní kolitidy. Crohnova nemoc se projevuje ztluštěním střevní stěny a zvrhodovatělou až hrbolatou sliznicí. Mezi postiženým a nepostiženým úsekem střeva je ostré rozhraní. [7,8,9]

6. Kolorektální karcinom

6.1 Základní charakteristika

Rakovina tlustého střeva a konečníku neboli kolorektální karcinom (KRK) patří ve vyspělých zemích mezi nejčastější onkologické onemocnění trávicího systému. KRK je maligní (zhoubné) nádorové onemocnění, které postihuje především konec tlustého střeva a konečník. V současnosti zaujímá 3. místo světového žebříčku ve výskytu u mužů, hned za karcinomem plic a prostaty, a 2. místo u žen, za karcinomem prsu. [10,11,12]

Vzniku zhoubného nádoru předcházejí benigní neboli nezhoubné polypy, nebo maligní (zhoubné) polypy. Benigní nádor se vyznačuje především pomalým růstem, je přesně ohraničený, bývá opouzdřený a roste expanzivně (zvětšuje svůj objem a tím stlačuje buňky nebo tkáň okolo sebe). Jeho vyoperování je snadné a na rozdíl od maligního nádoru se neopakuje a netvoří metastázy. Polyp, který představuje benigní formu, je slizniční výběžek, většinou polokruhovitěho tvaru. Z histologického hlediska lze polypy dělit na tubulární (tubulární struktura) a vilózní, jenž jsou tvořené prstovitými proliferacemi. Pokud se vyskytují tyto dvě formy společně, jedná se o tubulovilózní adenom (viz Obrázek č. 4). Dle tvaru rozlišujeme polyp přisedlý (sesilní) nebo polyp stopkatý, přičemž stopka může mít různou délku. Velikost polypů se liší, mohou být oku neviditelné (v řádech milimetrů), ale také mohou dosahovat průměru několika centimetrů. Pokud počet polypů přesáhne počet 100, lze říci, že se jedná o polypózu. [7,8,13]



Obrázek č.4 Polypózní adenomy tlustého střeva (dostupné z BÁRTOVÁ, 2021) [citováno 22.3.2023]

KRK se řadí k tzv. adenokarcinomům, tedy karcinomům žlázkového původu. Adenokarcinom se řadí k maligním nádorům, které rostou velmi rychle, invazivně a destruktivně. Maligní nádory jsou neohraničené a pronikají do okolních buněk a tkání, bez jakékoliv souvislosti s hlavním místem nádoru. Na rozdíl od benigních nádorů se nevyoperují snadno, často se opakují (recidivují) a tvoří metastázy. [7]

KRK vzniká nejčastěji právě z nezhoubného adenomu, který může vytvářet strukturální a cytologické nepravidelnosti, nebo jiné buněčné abnormality – dysplazie. Tyto dysplazie by mohly postupem času propuknout v maligní přeměnu, vznik adenokarcinomu, pokud by se nezhoubný adenom neodstranil včas. [11,14]

Adenokarcinom tlustého střeva vzniká postupně a vzniká především těmito dvěma způsoby:

- Supresorovou cestou (suppressor pathway), při které dochází ke genetickým změnám (mutacím) supresorových genů. Tyto mutace způsobují také změny v epitelu střeva. Proliferací vzniknou „aberantní krypty“ a dysplastický epitel, jenž představují prekurzory adenokarcinomů. Postupně vznikne malý adenom, který pro svou další proliferaci potřebuje další genetickou změnu. Velký význam pro KRK má mutace *K-ras genu*, který je nejčastějším onkogenem. Zásadní roli hraje ztráta heterozygoty *genu p53*, *APC genu* a *DCC gen-q18*. Tato ztráta se zásadně podílí na vývoji zhoubného nádoru, tedy přeměny adenomu na karcinom. Touto cestou vzniká zhruba 80-85 % všech karcinomů. [7, 10]
- Cestou navýšení genetické nestability (mutator pathway), kdy vznikají polymorfismy genů a tzv. mikrosatelitní nestability. Tuto nestabilitu vykazuje okolo 90 % hereditárních nepolypózních karcinomů (Lynchův syndrom). Dochází ke zhroucení kontroly replikované DNA a k mutaci genů pro kontrolu vývoje a růstu epitelových buněk. [7, 10]

6.2 Výskyt kolorektálního karcinomu

Nádory tlustého střeva a konečníku se řadí v celosvětovém žebříčku incidence i mortality vysoko. V incidenci u mužů se řadí na 3. místo hned za karcinomem plic a prostaty. Mortalita u mužů je také na 3. místě, za karcinomem plic a jater. Obdobně jsou na tom ženy, incidence u žen se řadí hned za karcinom prsu a mortalitou zaujímá 3. místo, za karcinomem prsu a karcinomem plic. [12]

Aktuální čísla (viz Obrázek č.5) ukazují, že za rok 2020 přibylo na všech kontinentech téměř 2 miliony nových případů, konkrétně tedy 1 931 590 nových zhoubných novotvarů tlustého střeva a konečníku. Taktéž mortalita se pohybuje ve velmi vysokých číslech, konkrétně 935 173 pacientů. [15]

| Parametr | Muži | Ženy | Celá populace |
|------------------------------------|-----------|---------|---------------|
| Incidence | | | |
| počet novotvarů | 1 065 960 | 865 630 | 1 931 590 |
| počet novotvarů na 100 000 osob | 27,1 | 22,4 | 24,8 |
| ASR(W) | 23,4 | 16,2 | 19,5 |
| podíl ze ZN kromě kožních | 11,4 % | 9,9 % | 10,7 % |
| pořadí mezi ZN kromě kožních | 3. | 2. | 3. |
| Mortalita | | | |
| počet úmrtí | 515 637 | 419 536 | 935 173 |
| počet úmrtí na 100 000 osob | 13,1 | 10,9 | 12,0 |
| ASR(W) | 11,0 | 7,2 | 9,0 |
| podíl z úmrtí na ZN kromě kožních | 9,4 % | 9,5 % | 9,5 % |
| pořadí mezi ZN jako příčinou úmrtí | 3. | 3. | 2. |

Obrázek č. 5 Epidemiologie zhoubného novotvaru tlustého střeva a konečníku ve světě (dostupné z <https://www.kolorektum.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/#>) [citováno 22.3.2023]

Incidence a mortalita se u tohoto onemocnění po celém světě výrazně liší. KRK je 3-4x častější v Evropě a Severní a Jižní Americe než v rozvojových zemích. Na tomto faktu se podílí především moderní životní styl v rozvinutých zemích a lepší dostupnost stravy, alkoholu a cigaret, které jsou rizikovým faktory tohoto onemocnění. Také pohlaví hraje mírnou roli v incidenci tohoto onemocnění. KRK se více vyskytuje u mužů než u žen. [16,17]

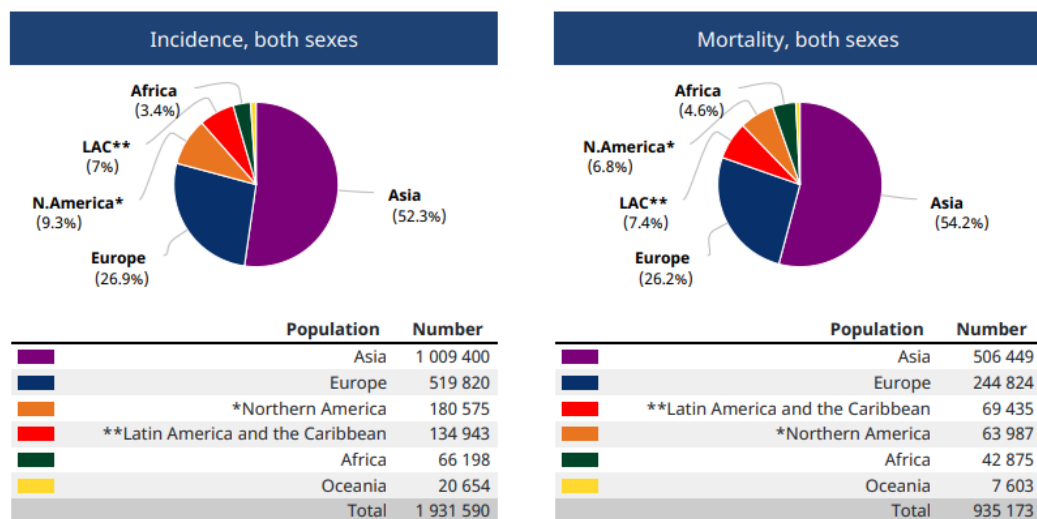
6.2.1 Rakovina tlustého střeva a konečníku v Evropě

KRK se vyskytuje především ve střední Evropě. Země řadíme dle hodnoty age-standardised rate (ASR), což je počet nových případů na 100 000 obyvatel ve světovém věkovém standardu. Hodnoty z roku 2020 uvádí, že mezi nejvíce postižené země touto nemocí patří Maďarsko (s hodnotou ASR 45,3), Slovensko (s hodnotou ASR 43,9) a Norsko (s hodnotou ASR 41,9). [12]

6.2.2 Rakovina tlustého střeva a konečníku na ostatních kontinentech

Severní a Jižní Amerika se společně s Austrálií a Novým Zélandem řadí stejně jako Evropa mezi státy s vyšším výskytem kolorektálního karcinomu (viz Obrázek č. 6). Naopak v Africe a střední a jižní Asii je nejnižší míra výskytu. Tyto rozdíly jsou dány především v rozdílech v socioekonomickému statusu, enviromentálních expozicích nebo nižší míře

screeningových vyšetření KRK. Velkou roli hraje právě dostupnost stravy a průměrná délka dožití, která je v rozvojových zemích mnohem menší než ve vyspělých zemích. V Africe se průměrná délka života pohybuje konkrétně mezi 55.-65. rokem. [17,18]

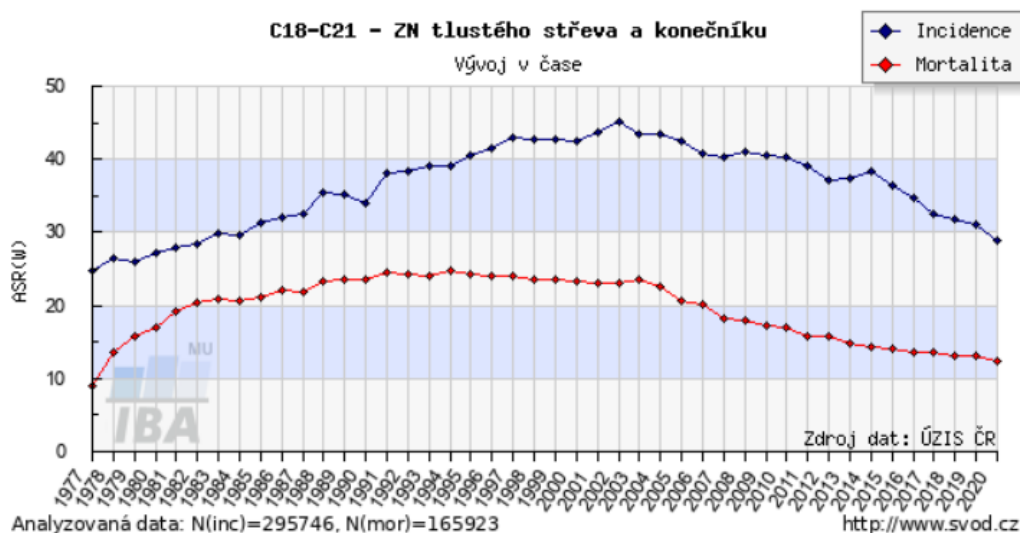


Obrázek č. 6 Incidence a mortalita obou pohlaví podle kontinentů (dostupné z https://qco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf) [citováno 22.3.2023]

6.2.3 Rakovina tlustého střeva a konečníku v České republice

V ČR se kolorektální karcinom řadí mezi nejčastější zhoubné onemocnění trávicí trubice a na druhé místo v orgánové lokalizaci nádorového bujení u mužů i u žen. U mužů hned za karcinomem plic a prostaty a u žen hned za karcinomem prsu. [5]

Ještě v roce 2012 ČR zaujímal 3. místo žebříčku v incidenci i v mortalitě v Evropě. Z nejnovějších dat mezinárodní publikace GLOBOCAN, z prosince roku 2020, vyplývá, že i přesto, že ČR patří mezi nadprůměrně zatížené tímto onemocněním, obsadila v incidenci 17. místo ve světovém žebříčku a 14. místo v Evropě. Mortalitou se ČR dle této publikace řadí dokonce na 28.-30. místo ve světě a 20. příčku v Evropě. [12]



Obrázek č. 7 Graf zobrazující časový vývoj hrubé incidence a hrubé mortality v České republice (dostupné z <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>) [citováno 22.3.2023]

Konkrétnější data z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR z roku 2018 udávají, že v České republice přibylo v roce 2018 7 273 nových případů kolorektálního karcinomu. Z toho 4 339 mužů a 2 934 žen. Ve srovnání s předchozím rokem se výskyt snížil o 1,7 % (viz Obrázek č.7). Co se týče mortality, v roce 2018 zemřelo na KRK 3 356 pacientů. Z toho 1 980 mužů a 1 376 žen. I tyto data nám potvrzují, že u českých mužů je toho onemocnění častější, a také na něj častěji umírají. [19]

6.3 Etiologie

Etiologie neboli příčina vzniku nádoru tlustého střeva a konečníku není u většiny případů známá. KRK se vyskytuje ve dvou formách – sporadické a hereditární. V případě hereditární formy, která představuje okolo 10 % karcinomů, vzniká vyšší pravděpodobnost výskytu, pokud se v rodinné anamnéze vyskytuje FAP nebo Lynchův syndrom. Obě onemocnění představují genetickou predispozici ke vzniku KRK. [10,20,21]

Druhá forma, sporadická, je častější a představuje okolo 90 % všech karcinomů tlustého střeva a konečníku. Přesná příčina vzniku tedy není u většiny známá, ale existují rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost vzniku rakoviny tlustého střeva a konečníku. Tyto rizikové faktory lze rozdělit na vnější (ovlivnitelné) a vnitřní (neovlivnitelné). [20]

6.3.1 Vnitřní rizikové faktory

Mezi tyto faktory lze řadit okolnosti, které pacient nemůže sám ovlivnit. Vnitřní faktory hrají velkou roli především u hereditární formy karcinomu. Řadí se sem již zmíněný výskyt onemocnění (FAP a Lynchův syndrom) v rodinné anamnéze, především v pokrevním příbuzenstvu 1. stupně, tedy u rodičů, sourozenců nebo dětí. U těchto dvou onemocnění je propuknutí KRK téměř jisté. Poté také chronické onemocnění střev, ke kterým se řadí Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida. Pokud se ve střevě nahromadí velký počet nenádorových polypů, představuje to také určité riziko pro vznik karcinomu. Riziko přeměny na karcinom závisí na histologické stavbě a velikosti polypu. Proto je nutné polypy odstranit co nejdříve, než dojde ke změně na malignitu. Posledním faktorem je věk, kdy s příchodem 50. roku života riziko vzniku mnohonásobně vzrůstá, ale KRK se nevyhýbá ani mladším pacientům. [10,20,21]

6.3.2 Vnější rizikové faktory

Existuje i mnoho faktorů, které podporují vznik KRK a lze je z velké části ovlivnit naším chováním a způsobem života. Mezi tyto faktory patří především kouření a alkohol, správná životospráva a dostatek fyzické aktivity. [22]

Kouření, které je rizikovým faktorem pro většinu onemocnění, tak ani KRK není výjimkou. Spojitost byla zjištěna především u kouření doutníků a dýmek, později také u kouření cigaret a uživatelů žvýkacího tabáku. U mužů i žen je riziko ovlivnění stejné, jen u žen má delší dobu latence. U středně silných kuřáků je až 2x vyšší riziko vzniku než u nekuřáků. Alkohol není výjimkou a bylo dokázáno, že riziko roste u mužů, kteří konzumují nejméně 15 litrů piva měsíčně, což dělá 600g ethanolu. [22,23]

Výživa a složení potravy představuje velmi důležitý rizikový faktor, který ovlivňuje pravděpodobnost vzniku KRK. Negativní vliv má především nadměrný příjem živočišných tuků, červeného masa a uzenin. Právě u stravy bohaté na maso, připravované při vysokých teplotách, zejména grilováním nebo smažením je také dokázán špatný vliv na rozvoj KRK. Nízký příjem vlákniny v zelenině, ovoci a luštěninách je dalším nepříznivým faktorem. Vlákna má ve střevech velmi zásadní úlohu. Má schopnost bobtnat a slouží jako hlavní zdroj výživy pro střevní bakterie a díky zvětšení střevního obsahu snižuje koncentraci toxických látek ve střevech, tedy i karcinogenů. Riziko vzniku karcinomu se může lišit u lidí s nejmenším příjmem vlákniny a nejvyšším příjmem vlákniny až o 50%. [21,22]

Nedostatečná fyzická aktivita a s tím často spojována obezita je dalším rizikovým faktorem, který přispívá k rozvoji KRK. Měl by se dávat důraz především na celoživotní pravidelnou aktivitu, která má pro tělo příznivý vliv a snižuje riziko propuknutí onemocnění. Pohyb se také výrazně podílí na celkovém metabolismu a rychlosti peristaltiky ve střevech. [22,23]

6.4. Klasifikace nádorů

KRK je jedno z nejčastějších maligních onemocnění na světě, proto je stěžejní, aby existovala jednotná klasifikace k posouzení rozsahu tohoto onemocnění, k predikci přežití, určení vhodné léčby a vyhodnocení efektivity vybrané léčby. Bylo vymyšleno mnoho stagingových systémů, ale žádný nebyl zcela dostačující. Vedle anatomické klasifikace, která dělí karcinomy na základě lokalizace, se používá také Duksova klasifikace, od které je odvozena Astlerova-Kollerova klasifikace. V současnosti je nejvíce rozšířena TNM klasifikace, která vznikla ve spolupráci American Joint Committee on Cancer (AJCC) a Union Internationale Contre le Cancer (UICC). [10]

6.4.1 Anatomické dělení

Anatomické dělení slouží především k lokalizování daného nádoru. Kritéria pro lokalizaci udává UICC, která dělí a označuje karcinomy jako C18 (Zhoubný novotvar tlustého střeva), C19 (Zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení) a C20 (Zhoubný novotvar konečníku – recta) (viz Obrázek č.8). [10]

Každá anatomická oblast má své tzv. regionální (spádové) uzliny (viz Tabulka 1). Do regionálních uzlin vedou lymfatické cévy z dané oblasti nádoru a mohou v nich být tvořeny lymfogenní metastáze. Postižení těchto uzlin se hodnotí jako N1 (viz Obrázek č.9). Metastáze v jiných než regionálních uzlinách, které odpovídají pro danou lokalizaci, se označují jako metastáze vzdálené. [24]

| | | | |
|---------------------|---------|----------------------------|---------|
| Kolon: | | Rektum: | |
| • apendix | (C18.1) | • rektosigmoideum | (C19) |
| • cékum | (C18.0) | • rektum | (C20) |
| • vzestupný tračník | (C18.2) | • řit' a řitní kanál | (C21) |
| • hepatická flexura | (C18.3) | – řitní kanál | (C21.1) |
| • příčný tračník | (C18.4) | – kloakogenní zóna | (C21.2) |
| • lienální flexura | (C18.5) | – léze přesahující rektum, | |
| • sestupný tračník | (C18.6) | řit' a řitní kanál | (C21.8) |
| • sigmoideum | (C18.7) | | |

Obrázek č. 8 Anatomické dělení nádorů střeva a konečníku (vyříznuto a upraveno z HOLUBEC a kol., 2004) [citováno 22.3.2023]

Tabulka 1: Regionální lymfatické uzliny dle anatomické lokalizace (podle TNM klasifikace maligních nádorů, 8. vydání 2017, česká verze ÚZIS, Praha)

| Lokalizace KRK | Regionální lymfatické uzliny |
|--------------------------|---|
| Caecum | ileokolické, pravostranné kolické |
| Colon ascendens | ileokolické, pravostranné kolické, střední kolické |
| Flexura hepatica | pravostranné kolické, střední kolické |
| Colon transversum | pravostranné kolické, střední kolické, levostranné kolické, dolní mezenterické |
| Flexura lienalis | střední kolické, levostranné kolické, dolní mezenterické |
| Colon descendens | levostranné kolické, dolní mezenterické |
| Colon sigmoideum | sigmoideální, levostranné kolické, horní rektální (hemoroidální), dolní mezenterické a rektosigmoideální |
| Rectum | horní, střední a dolní rektální (hemoroidální), dolní mezenterické, vnitřní ilické, mezorektální (pararektální), laterální sakrální, presakrální a sakrální promontoriální (Gerotovy) |

6.4.2 Dukesova klasifikace

Dukesova klasifikace je nejstarší a nejrozšířenější systém klasifikace, který vznikl více než před 60 lety. Pomocí této klasifikace lze rozdělit pacienty do stádií od A po C, dle stupně postižení a rozsahu KRK. Později byla doplněna Turnbullem et. al. o stádium D.

- Dukes A: nádor neprorůstá do svalové vrstvy (muscularis propria) střeva
- Dukes B: nádor proniká do svalové vrstvy střeva
- Dukes C: nádor postihuje regionální lymfatické uzliny
- Dukes D: nádor se dostává do vzdálenějších tkání a vytváří metastáze [10]

6.4.3 TNM klasifikace

V současné době (od roku 2017) se užívá 8. vydání TNM Klasifikace zhoubných novotvarů. Tato klasifikace se používá pouze pro karcinomy, které by měly být histologicky potvrzeny. Slouží k popisu rozsahu karcinomu a jeho případným metastázám v těle pacienta pomocí 3 ukazatelů (viz Obrázek č.9):

- T (primární nádor) – udává velikost nádoru a jeho šíření do okolních tkání

- N (regionální mízní uzliny) – udává informaci o tom, zda nádorové buňky postihly regionální lymfatické uzliny či nikoli
- M (vzdálené metastázy – vyjadřuje přítomnost nebo nepřítomnost metastáz [25]

Kategorie T se stanovuje pomocí klinického vyšetření, zobrazovacích vyšetřovacích metod, pomocí endoskopie a/nebo chirurgickou explorací. Kategorie N a M se stanovují stejným způsobem jako kategorie T, pouze s výjimkou endoskopie, která se u kategorií N a M nepoužívá. [24]

| TNM klasifikace, 7. edice | | N | M |
|---------------------------|--|-----|--|
| T | | Nx | Mx |
| Tx | nádor nemůže být vyloučen | N0 | vzdálené metastázy nemohou být vyloučeny |
| T0 | žádný primární nádor | N1 | bez vzdálených metastáz |
| Tis | Ca in situ, invaze do lamina propria mucosae – nově HG mukózní neoplazie | N1a | vzdálená metastáza |
| T1 | invaze do submukózy | N1b | M1a |
| T2 | invaze do muskuláris propria | N1c | metastáza omezená na jeden orgán (játra, plic, vaječník, neregionální lymfatická uzlina) |
| T3 | invaze přes muskuláris propria | N2 | M1b |
| T4 | | N2a | metastáza ve více než jednom orgánu nebo postižení peritonea |
| T4a | nádor prorůstá na viscerální peritoneum | N2b | |
| T4b | nádor prorůstá do okolních orgánů | | |

Obrázek č. 9 TNM klasifikace, 7. edice (dostupné z <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2013/04/03.pdf>) [citováno 22.3.2023]

Dle nejnovějšího 8. vydání z roku 2017 se TNM klasifikace oproti 7. vydání nijak zvlášť nezměnila. Nastala změna pouze u rozdělení M, kdy je nově M1a definována jako metastáza omezené na jeden orgán, bez peritoneálních metastáz. M1b se definuje jako metastázy ve více než jednom orgánu a nová kategorie M1c je definována jako metastáza na peritoneu s/nebo bez postižení dalších orgánů. [26]

Pomocí TNM klasifikace lze určit stádium onemocnění, které se řadí k nejdůležitějším faktorům, podle kterých lékař určuje léčbu. TNM není univerzální a pro každé nádorové onemocnění je vypracován vlastní systém. Tuto klasifikaci lze také rozdělit na klinickou (předoperační), která se určuje na základě klinického vyšetření. Klinické vyšetření zahrnuje vyšetření lékařem a zobrazovací vyšetření, mezi které patří rentgenové vyšetření s výpočetní tomografií (CT), magnetická rezonance nebo ultrasonografie. Druhým typem je patologická klasifikace (pTNM), kterou provádí patolog podle vyšetření nádoru a jeho okolních tkání, které odebral při operaci nebo při pitvě. [24]

6.4.4 Stadia karcinomu (Staging)

Stadium se určuje pomocí kombinace různých hodnot T, N a M. Kombinace má mnoho možností, ale pro praktické důvody vznikla pouze 4 stadia onemocnění. Rozdělení je opět pro každý typ nádoru specifické. V některých případech je určené stadium upřesněno pomocí Dukesovy klasifikace, kdy stadium 0 neodpovídá žádnému stupni, stadium 1 = A, stadium 2 = B, stadium 3 = C a stadium 4 = D. [10,24]

Ve stadiu 0 se nádor nachází pouze na střevní sliznici a do stadia I se dostává ve chvíli, kdy prostoupí do hlubších vrstev střevní stěny. Stadium II je charakteristické prorůstáním nádoru celou stěnou střeva, může se dostat až do okolních orgánů, ale nezasahuje do okolních uzlin a netvoří vzdálené metastáze. Závažnější stadium III je diagnostikováno, pokud se nádor rozšířil do okolních uzlin, ale stále nedošlo k vytvoření vzdálených metastáz. IV. nejhorší stadium se vyznačuje nejčastěji vznikem metastáz, především v játrech nebo v plicích. [27]

6.5 Příznaky KRK

KRK se u většiny pacientů postupně vyvíjí po řadu let. Během vývoje pacient mnohokrát nezaznamená žádné příznaky, které by ho upozornily a varovaly. Především během první (počáteční) fáze chybějí charakteristické příznaky. Při jakýkoliv dlouhodobějších střevních problémech, mezi které patří průjem, zácpa, obtížnější nebo nedokonalé vyprazdňování, bychom měli upozornit a vyhledat lékaře. Prvním charakteristickým varovným signálem je krev ve stolici nebo krvácení z konečníku. Krev ve stolici může mít jasně červenou barvu nebo tmavší až černou barvu, jenž poukazuje na již natrávenou krev. Jestliže je stolice, nápadně úzká neboli stužkovitě zúžená, může se jednat o důsledek zúžení průměru střev a konečníku nádorem. Pocit plnosti, bolesti břicha, plynatost nebo horší odchod plynů jsou dalšími příznaky, které naznačují, že se se střevy něco děje. V pokročilejších stádiích, kdy nádor roste a způsobuje neprůchodnost střeva, můžou nastat křečovitě bolesti břicha, pocit nafouknutého břicha, zácpa nebo zvracení. Dlouhodobě malé ztráty krve, které se objevují ve stolici, vedou k anémii (chudokrevnosti), která se projeví především slabostí, únavou nebo dušností. K méně častým příznakům se řadí například nechtěný úbytek hmotnosti, jehož příčinou může být nechutenství. [21]

Většina těchto příznaků může poukazovat na mnoho jiných nenádorových a ne tak závažných onemocnění. Jedná se hlavně o hemeroidy, zánětlivá a infekční onemocnění střeva.

Naopak v některých případech se neprojeví žádný z těchto příznaků a onemocnění probíhá až do pokročilého stádia asymptomaticky. [21]

6.6 Prevence a prognóza KRK

Prevenci lze rozdělit na primární a sekundární. Primární prevence by měla zajistit pokles výskytu nových případů zhoubných nádorů, pomocí eliminace rizikových faktorů, jenž hrají důležitou roli v propuknutí onemocnění. Světový fond pro výzkum rakoviny (World Cancer Research Fund (WCRF)), publikoval v roce 2018 rozsáhlý výzkum s názvem *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective*, ve kterém udává doporučení, která by měla vést ke snížení výskytu karcinomů. WCRF doporučuje udržovat zdravý životní styl, ke kterému patří udržení váhy ve zdravém rozmezí, pravidelný pohyb alespoň 30 minut denně, omezení potravin s velkým obsahem tuků a sacharidů, nahradit červené maso za maso bílé a ryby nebo omezit sladké nápoje a alkohol. Všechny tyto faktory patří k rizikovým nejen u KRK, ale u všech nádorových onemocnění. (Více o rizikových faktorech v kapitole 6.3.) [28]

Sekundární prevence se snaží zachytit zhoubný nádor v raném, plně vyléčitelném stádiu. U KRK tuto úlohu plní kolorektální screening, který je schopný odhalit již časná stádium tohoto onemocnění. V závislosti na tom, v jakém stádiu se KRK zachytí, lze poté odvodit prognózu onemocnění. [10]

Prognóza KRK se určuje pomocí prognostických faktorů, které umožňují předběžně stanovit možnost recidiv (navrácení nemoci po jejím vyléčení) onemocnění, pravděpodobnost úmrtí či uzdravení pacienta. Prognostické faktory by měly splňovat určité podmínky, aby byly brány v potaz. Základní podmínkou je být nezávislý, významný, reprodukovatelný a široce dostupný se zárukou kvality. Malé množství histologického materiálu by mělo postačit k jejich zjištění a především by měly přinést prospěch pro pacienta. Prognostické faktory se rozdělují na klasické ukazatele prognózy a prognostické faktory, které charakterizují biologickou aktivitu nádorového onemocnění. [10]

Klasické ukazatele prognózy:

- Staging – udává hloubku poškození tkáně a generalizaci nádoru. Řadí se k nejdůležitějším faktorům, ukazujícím prognózu a vyjadřuje pravděpodobnost pětiletého přežití pacienta v závislosti na stádiu, ve kterém se nachází. Pokud se KRK zachytí v I. stádiu, je šance na dožití se následujících 5 let 80 %. Postupně

tato pravděpodobnost klesá. Ve stádiu II je pravděpodobnost 60 %, ve stádiu III 30 % a ve stádiu IV již pouze 5 %.

- Reziduální nádor – neboli zbytkový nádor, který zůstal, po primární terapii. Tento faktor se opět vztahuje na předpověď pětiletého přežití, kdy nepřítomnost reziduálního nádoru předpovídá 57% přežití, naopak u pacientů se zbytky nádoru je udáváno 5 %.
- Histologický nálezn – nádory méně diferenciované mají většinou horší prognózu. Přítomnost koloidní složky, intravaskulární propagace nádorových buněk nebo lymfatická invaze také nenaznačuje příliš dobrou prognózu.
- Lokalizace nádoru – pokud se nádor nachází v oblasti rekta, lze očekávat horší prognózu.
- Komplikace – pokud se k nádorovému onemocnění připojí i jiné nemoci (obstrukce, perforace), průběh to zkomplikuje a prognózu zhorší.

Tyto faktory pomáhají odhadnout prognózu hlavně u velmi pokročilých stádiích nebo naopak u nádorů v počáteční fázi. Nelze s nimi ale odhadnout biologické chování nádoru a jeho agresivitu. [10]

Druhým typem jsou prognostické faktory biologické aktivity nádoru, které se využívají především u vyšetřování předoperačních hodnot nádorových markerů. Klinický význam mají vysoké nebo pouze zvýšené hodnoty, které mohou poukazovat na pokročilé stádium onemocnění a tím i horší prognózu. Nejvýznamnější roli hrají nádorové markery CEA, či CA 19-9, které úzce souvisí se stádiem onemocnění a stupněm zasáhnutí lymfatických uzlin. Mezi další prognostické faktory, na které můžeme brát ohled jsou například cytokeratinové nádorové markery (TPA, TPS a TK) nebo adhezivní molekuly imunoglobulinů (ICAM-1, VCAM-1). Na tyto prognostické faktory biologické aktivity nádoru není dáván velký důkaz a slouží pouze jako pomocná vyšetřovací metoda ke klasickým ukazatelům prognózy, které jsou hlavním ukazatelem prognózy u KRK. [10]

6.7 Léčba KRK

Vhodná léčba KRK se vybírá v závislosti na mnoha ukazatelích, mezi které patří typ nádoru, jeho rozšíření v těle a především stádium, ve kterém se v tu chvíli nádor nachází. Pro určení těchto ukazatelů slouží histologické vyšetření, které vyhodnotí odborníci z více

lékařských oborů (chirurgie, gastroenterologie či klinické onkologie). Pro každého pacienta je léčba individuální a vždy je snaha o vybrání nejlepšího léčebného postupu. Pokud stav pacienta dovolí, vždy se volí postup, kdy je hlavním cílem úplné odstranění zhoubného nádoru pomocí chirurgického zákroku. V situacích, kdy není chirurgická operace možná, volí se z ostatních léčebných možností, jako je radioterapie, chemoterapie nebo nově cílená léčba a imunoterapie.

[20]

7. Diagnostika kolorektálního karcinomu

Na diagnostice KRK závisí nejen včasné odhalení polypů nebo karcinomů ale především průběh a prognóza onemocnění. V současné době, kdy mají v medicíně při diagnostice největší zásluhu přístroje a moderní technologie, zapomíná se občas na prostou anamnézu. Především praktický lékař má možnost při pravidelné preventivní prohlídce, které by se měl každý účastnit jednou za dva roky, odhalit první příznaky onemocnění a tím včas odhalit vznikající karcinom.

Lékař může nabyt podezření již z příznaků, které jsou pro onemocnění typické. Mezi tyto příznaky patří viditelná čerstvá krev ve stolici, anemizace, která je způsobena právě dlouhodobým krvácením do stolice, nebo břišní problémy a změny ve frekvenci vyprazdňování. Při zjištění těchto příznaků a podezření na výskyt nádoru, začne lékař pokládat otázky ke zjištění pacientovy anamnézy. Lékař zjišťuje především zda se v pacientově rodině už vyskytlo nějaké nádorové onemocnění, jestli pacient má nějaké z typických potíží a jak dlouho přetrvávají. U symptomatických pacientů je jedno ze základních vyšetření vyšetření per rectum, které by se mělo provádět vždy a nemělo by být opomíjeno. Mnohokrát je ale počáteční stádium asymptomatické a ke zjištění dojde pomocí screeningu neboli cíleného vyhledávání nemoci. [6,15]

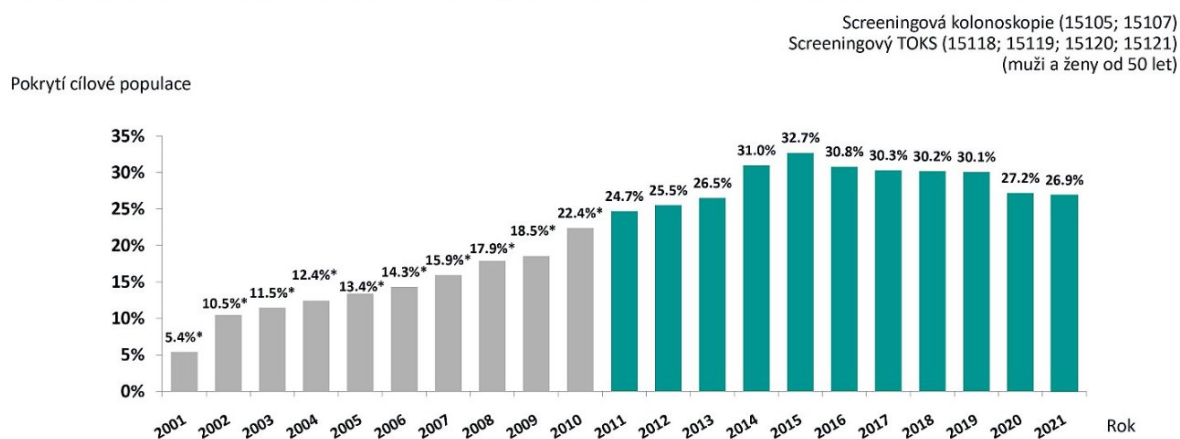
Vyšetření per rectum se řadí k fyzikálním vyšetřením, které by se mělo provádět při každé preventivní prohlídce a každém komplexnějším vyšetření. Tato metoda se nevyužívá pouze při diagnostice KRK, ale také při náhlé příhodě břišní, enterogarii nebo screeningu karcinomu prostaty. Princip vyšetření spočívá v zavedení jednoho prstu (ukazováčku) do řitního otvoru pacienta, který leží na levém boku na lehátku. Prstem, který opatrně vnikne do rekta, lze hodnotit tonus análních svěračů, bolestivost, rektální sliznici, a především přítomnost karcinomních útvarů nebo polypů. [6,31]

7.1 Screeningové metody

Screeningové metody se používají hlavně u asymptomatických pacientů ve věku nad 50 let, kteří nemají žádnou rodinnou nebo osobní anamnézu KRK a u kterých se nevyskytují dědičné polypózní adenomy nebo chronická zánětlivá střevní onemocnění. Primárním cílem screeningu je včasné odhalení polypů, popřípadě vznikajícího karcinomu a zabránění karcinomu přejít do pokročilejšího stádia. [29,30]

V ČR byl v roce 2000 založen Národní screeningový program KRK a od 1. 1. 2014 se v ČR zahájilo adresné zvaní občanů do programu screeningu zhoubných nádorů, které by mělo posílit prevenci, zvýšit povědomí o onemocnění a zvýšit účast na pravidelných kontrolách u lékařů (viz Obrázek č.10). Screeningový program je určený pro jedince, kteří překročili 50. rok věku života a dlouhodobě se neúčastní kontrol a dostávají se do rizika vzniku KRK. Screeningový program nabízí dvě možnosti vyšetření. První metodou, která se nabízí, je test skrytého (okultního) krvácení do stolice (TOKS), která je poskytována pro muže a ženy ve věku 50-54 let a mohou ji využít 1x ročně. Od 55. věku lze test okultního krvácení podstoupit jednou za dva roky, nebo využít druhou nabízenou metodu, a to screeningovou kolonoskopií, kterou lze podstoupit v rámci prevence jednou za 10 let. Screeningová kolonoskopie je též poskytnuta pacientům, kterým vyšel výsledek TOKS pozitivní. [29,30,32]

Pokrytí cílové populace screeningem v doporučeném intervalu v čase



Obrázek č. 10 Pokrytí cílové populace screeningem v letech 2001-2021 (dostupné z <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>) [citováno 22.3.2023]

Na obrázku č.10 lze vidět výsledky screeningového programu, od roku založení až po rok 2021, kdy pokrytí screeningovým programem postupně vzrůstalo. Výraznější nárůst lze zaznamenat mezi rokem 2013 a 2014, což je důsledek adresného zvaní občanů, které bylo celkem úspěšné. Od roku 2014 až do roku 2019 dosahovalo pokrytí programu kolem 30%, avšak v posledních 2 letech čísla opět klesají k 27 %. Tento výraznější pokles je způsobený z důvodu pandemie COVID-19, kdy všechny preventivní kontroly šly stranou a všichni lékařský důraz se dával na koronavirové pacienty. Z analýzy provedené Národním registrem hrazených služeb (NRHZZ) vyplývá, že v důsledku pandemie COVID-19 se snížil počet provedených screeningových vyšetření TOKS v roce 2020 ve srovnání s rokem 2019 o 16,8 % a screeningových kolonoskopií o 12,0 %. [29,30]

7.1.1 Test okultního krvácení do stolice (TOKS)

TOKS je jednoduché a bezbolestné neinvazivní vyšetření, které dokáže odhalit mikroskopické krvácení do stolice. K vyšetření je zapotřebí pouze odběr vzorku stolice, který pacient provede z pohodlí domova do předem určené zkumavky a zkumavku se vzorkem zanese svému praktickému lékaři. V laboratoři lze poté chemicky odhalit příměs krve, kterou jinak nelze pouhým okem detekovat. [15,32]

Dříve se k vyšetření využívaly guajakové testy, založené na peroxidázové aktivitě. Tyto testy ale nesplňovaly požadavky a projevovaly falešnou pozitivitu i negativitu v závislosti na dietě. Zároveň měly detekční mez kolem 5 mg Hb/g stolice, což nebylo dostatečně citlivé. Od roku 2013 byly tyto testy nahrazovány testy imunochemickými, které jsou v současnosti jako jediné doporučované k provedení TOKS. Imunochemické testy jsou založené na systému protilátek, které se vážou na globinovou část hemoglobinu. Výhodami je citlivost, jednodušší manipulace a nezávislost na dietních opatřeních ani medikamentózní léčbě. Vyšetření se provádí pomocí přístroje OC Senzor. Přítomnost krve ve stolici nesouvisí vždy s KRK a může upozorňovat i na jiná onemocnění jako Crohnovu nemoc či hemoroidy. Pokud je tedy TOKS pozitivní, vždy je nutné navštívit kolonoskopii, která výsledek buď potvrdí nebo vyvrátí. [15,32,33]

7.1.2 Screeningová kolonoskopie

Screeningová kolonoskopie neboli „zlatý standard“ screeningu je spolehlivější metodou než TOKS. Pomocí kolonoskopie dostává lékař reálný obraz střevní sliznice od konečníku až k dolnímu konci tenkého střeva a může díky tomu nalézt a odstranit podezřelé polypy ve střevě, aniž by pacient musel na operaci. Při kolonoskopickém zákroku je umožněno také odebrání biopsie při nálezu podezřelé tkáně. Vyšetření lze provést ambulantně a nepříjemné bolestivé pocity snížit pomocí analgesedace (kombinace sedativa s analgetikem), v krajních případech je možná i celková anestezie. Kolonoskopie patří k endoskopickým vyšetřením, při kterých se používá ohebná trubice, dlouhá okolo jednoho metru, s kamerou na jejím konci. Odborným názvem se nazývá kolonoskop. Samotné vyšetření trvá okolo 20-30 minut a provádí jej vždy kvalifikovaný gastroenterolog, který po celou dobu vyšetření sleduje obraz z kamery na monitoru. [15,34]

Aby bylo vyšetření úspěšné, je nutné se na něj dobře připravit a dokonale vyprázdnit svá střeva. Zhruba 5 dní před vyšetřením by se měly vynechat potraviny s větším množstvím

nestravitelných zbytků jako ovoce, zelenina, luštěniny, ořechy nebo pečivo a tuhé maso. Naopak mezi vhodné potraviny patří bílé pečivo, ryby, jogurt, přesnídávky nebo piškoty. Den před vyšetřením by se měla správně vynechat jakákoliv pevná strava a spíše se zaměřit na čiré tekutiny (voda, limonáda, čaj, káva). Konzumace mléka a alkoholu se také nedoporučuje. V den vyšetření už by se nemělo nic konzumovat a poslední nápoj by se měl vypít nejpozději 4 hodiny před zákrokem. Zároveň se k dokonalému vyprázdnění využívají projímadla, která se namíchají večer před vyšetřením (1 sáček Fortans rozpustit do 1 litru vody). Doporučené množství je 2 litry, přičemž rychlost vypití by měla být 1 litr za hodinu. Další dva litry této tekutiny by se měly vypít v den vyšetření ale nejpozději 4 hodiny před zákrokem. Týden před vyšetřením se také doporučuje vysadit léky obsahující železo, warfarin, nízkomolekulární heparin a léky na snížení hladiny cukru v krvi (inzulin a antidiabetika). [34,35]

Výsledek vyšetření se pacient dozví ihned po zákroku v případě, že bylo vše v pořádku. Pokud bylo nutné odebrání biopsie z tkání, je materiál zaslán k histopatologickému vyšetření a výsledky se pacient dozví do 3-5 dnů. [34]

7.1.3 Screening vysokorizikových skupin obyvatel

U pacientů s vysokým rizikem vzniku KRK se dbá na větší prevenci už od útlého věku. U všech forem difúzní střeční polypózy (syndrom FAP, Gardnerův syndrom) se provádí genetický screening a totální kolonoskopie poprvé ve věku 10-12 let a poté každé 2-3 roky flexibilní sigmoidoskopie. Syndrom hereditárního nepolypózního karcinomu, u kterého probíhá identifikace pomocí rodokmenu, je další z rizikových onemocnění, které ale musí splňovat Amsterdamská kritéria (viz kapitola 7.2.2), aby bylo provedeno specializované vyšetření na odhalení KRK. Mimo jiné musí pacienti také každý rok podstoupit TOKS a totální kolonoskopii každé 2-3 roky od 20. roku života. Pokud se KRK objevil v nejbližší rodině, u rodičů, sourozenců nebo dětí, je nutné podstoupit screening již ve 35 letech a následně totální kolonoskopii každých 3-5 let a každoroční TOKS. Jestliže pacient absolvoval kurativní resekci KRK, provádí se u něj kolonoskopie každý rok po dobu 5-6 let po chirurgickém zákroku. [10]

7.2 Laboratorní diagnostika kolorektálního karcinomu

V první řadě je nutné ze základních laboratorních vyšetření vyhotovit biochemické rozborů krve a moči. Nejvhodnějším materiálem bývá sérum odebrané ze žíly pacienta. Laboratorní nálezy v časném stádiu bývají nevýznamné, chudé, a až v pozdních stádiích bývá

nález pozitivní. V pozdních stádiích dochází k rychlejší sedimentaci erytrocytů, vysokým hodnotám C-reaktivního proteinu (CRP), vyšším hodnotám mukoproteinů nebo se objevují znaky sekundární anémie. Všechny tyto zmíněné ukazatele nejsou stěžejní při určení diagnózy a slouží pouze jako vyhledávací. [10]

Další, speciálnější vyšetření se zaměřují na záchyt nádorových markerů. Nádorové markery jsou látky, které jsou produkovány maligními buňkami nebo organismem jako odpověď na nádorové bujení v těle. Mezi tyto látky patří antigeny lokalizované na povrchu buněčných membrán, solubilní antigeny obsažené v biologických tekutinách nebo cytoplazmatické fragmenty, které jsou uvolňovány do okolí při zániku buněk. Pro vyšetření těchto markerů se využívají především imunohistochemické metody. [10]

Imunohistochemické metody se zaměřují hlavně na zobrazení specifických molekul (biomarkerů), které se nacházejí v buňce nebo na povrchu buňky. K jejich zobrazení se využívá označená specifická protilátka proti dané molekule, která se váže na danou molekulu a následně se barví. Díky obarvení lze v mikroskopu lehce vyhledat obarvené oblasti, které značí místo postižení s danou molekulou. Pomocí imunohistochemie lze hodnotit expresi (přítomnost) nebo nadměrnou přítomnost tzv. overexpresi dané molekuly, a tím odhalit například růst nádorové buňky. U KRK se vyšetřuje touto metodou mutace genu KRAS, která se vyskytuje u 35-40 % pacientů s KRK a vyšetření pomáhá při výběru nejvhodnější protinádorové léčby a určuje prognózu onemocnění. [36,37]

Ideální nádorový marker by měl být produkován pouze maligními buňkami, být orgánově specifický, vyskytovat se ve vysokých koncentracích v biologických tekutinách a korelovat s velikostí, stádiem a prognózou nádoru. V praxi neexistuje žádný ideální marker a proto tyto markery slouží především jako doplňková metoda k diagnóze, monitorování efektu terapie a včasnému záchytu recidivy. [10]

7.2.1 Nádorové markery indikované u KRK

Jeden z hlavních stanovovaných markerů při diagnóze KRK je karcinoembryonální antigen (CEA), který je přínosný hlavně při stanovování prognózy, monitorování recidivy a odpovědi na léčbu. Referenční hodnoty CEA by se měly pohybovat do 5 $\mu\text{g/l}$. CEA by se měl stanovovat již před operačním zásahem, protože představuje jeden z důležitých prognostických faktorů. Naopak po operaci by se měl stanovovat nejdříve po 6 týdnech, vzhledem k jeho dlouhému biologickému času (až 14 dnů), kdy poklesnou sérové hodnoty k normálu. Stanovení

pooperačních hodnot má význam v posouzení, zda byl resekční výkon úspěšný či nikoliv. Zvýšené hodnoty CEA v séru mnohokrát předchází recidivu i o několik měsíců a může být první známkou návratu onemocnění. Je nutno dávat pozor také na možné zvýšení hodnot u kuřáků, kteří mohou mít hodnoty zvýšené až o 10 %, nebo u nemocných s benigními onemocněními. Po stanovení diagnózy na základě vyšších hodnot CEA, by se vyšetření mělo opakovat každé 2-3 měsíce po dobu 3 let. Stejný interval se doporučuje při monitorování léčby u pokročilejších stádií. [10,22]

Druhým významným markerem je CA 19-9, což je antigen glykolipidové povahy, který je schopný detekovat monosialogangliosid buněk adenokarcinomů. Nejčastěji bývá vyšetřován u typu karcinomů, kteří neprodukují CEA. Těchto karcinomů bývá kolem 15 %. Především v kombinaci s CEA, která zvyšuje senzitivitu a specifitu vyšetření, bývá využívána ke zjištění možné recidivy. Referenční meze CA 19-9 by neměly přesahovat 33 U/ml. Mezi další markery, které se mohou stanovovat ve spojitosti s KRK jsou CA 72-4, CA 242 a 196 nebo také markery cytokeratinu. [10,22,38]

7.2.2 Genetická diagnostika KRK

Genetická diagnostika se uplatňuje především u dědičných forem KRK. Možnost výskytu onemocnění u asymptomatického pacienta se zjišťuje na základě anamnestických údajů a genealogické studie. Pomocí těchto údajů se určí typ dědičnosti, většinou autozomálně dominantní typ a tím 50 % pravděpodobnost postižení jedince. Genetické vyšetření slouží k potvrzení diagnózy a nalezení asymptomatických osob s větším rizikem propuknutí onemocnění a tím včasného nálezu karcinomu.

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom) je nejčastější dědičná forma KRK. Tyto karcinomy jsou způsobeny zárodečnými mutacemi genů, které regulují opravy chybného párování (MMR). V rodinách postižených mnohočetným výskytem KRK je doporučena DNA analýza zárodečných mutací MMR genů. Vyšetření na MMR geny se provádí pomocí polymerázové řetězcové reakce (PCR) a DGGE (Denaturing Gradient Gel Electroforesis). Pokud má lékař podezření na výskyt mutace, provede se DNA sekvenace určité oblasti genu. Pro toto vyšetření existují Amsterdamská kritéria, která musí být vždy splněna. Amsterdamská kritéria pro určení pacientů k vyšetření MMR genů:

1. V rodině musí být alespoň 3 příbuzní (jeden v příbuznosti prvního stupně, zbylé dva ve druhém stupni), kteří mají histologicky verifikovaný KRK a je vyloučena FAP.

2. V rodině jsou postiženy nejméně 2 po sobě jdoucí generace.
3. KRK byl diagnostikován alespoň u jednoho člena rodiny do 50 let věku.

Pokud je u nemocného jedince nebo jeho potomka objevena mutace MMR genu, lze cíleně vyšetřit i další jeho příbuzné a tím potvrdit nebo vyloučit nosičství u dalších asymptomatických jedinců. [10,22]

Druhou nejčastěji vyšetřovanou dědičnou formou KRK je FAP. Jestliže některý z rodiny zdědí zárodečnou formu jedné alely APC genu, je téměř 100%, že se u něho KRK projeví. K vyšetření APC genu se nejčastěji využívá metoda přímé diagnostiky, neboli nalezení kauzální mutace. Principem druhé metody, nepřímé diagnostiky, je zjištění, zda byla na potomka geneticky přenesena alela APC genu. Přímou diagnostiku provádíme pomocí PCR nebo SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism) elektroforézy, kdy dokazujeme přítomnost zárodečné mutace ve fragmentech genu APC. Pomocí sekvenace konkrétního fragmentu lze určit umístění a typ mutace a tím potvrdit nebo vyvrátit nosičství u asymptomatického jedince. [10,22]

7.3 Endoskopické metody

Endoskopie se zabývá vyšetřením tělních dutin a dutých orgánů za pomoci optických přístrojů – endoskopů. Patří k nejpoužívanějším metodám díky možnosti vidět reálný obraz střeva pomocí kamery na konci endoskopu, ale také odběru tkáně (biopsie), která poté slouží k dalšímu vyšetření. Endoskop se zavádí do těla pomocí konečníku, popřípadě ústy, v závislosti na druhu metody. K vyšetření tlustého střeva slouží především anoskopie, rektoskopie a kolonoskopie. S postupem času se začaly vyvíjet a využívat novější metody jako kolonoskopická ultrasonografie nebo chromodiagnostika. [10,23]

7.3.1 Anoskopie a rektoskopie

Při anoskopii se používá rigidní přístroj tzv. anoskop, který může být kovový nebo plastový, ten slouží pouze na jedno použití. Součástí je také osvětlení, které je umístěno na vnitřním konci tubusu, u starších přístrojů se používal reflektor, který se umístil za hlavu vyšetřujícího. Anoskopem se vyšetřuje pouze anální kanál, popřípadě prostor do jedné třetiny rektální ampule. Druhé přístroje, rektoskopy, bývají kovové a dlouhé okolo 25-30 cm a široké kolem 2 cm. Rektoskop používáme při vyšetření rekta do vzdálenosti 14 cm od řitního otvoru. Obě metody jsou pouze diagnostické a v dnešní době už méně používané. [10]

7.3.2 Kolonoskopie

Kolonoskopie je základní vyšetření tlustého střeva a konečníku. Tato metoda je součástí screeningového programu a provádí se již u asymptomatických pacientů (viz kapitola 7.1.2).

Nové techniky na začátku 21. století byly zavedeny do praxe s cílem zvýšit výtěžnost endoskopického vyšetření a umožnit přesněji rozlišit zdravé a patologické tkáně. Vyvinula se také rozlišovací schopnost endoskopů, která se začíná přibližovat mikroskopické úrovni. Moderní přístroje jsou vybaveny funkcí kontinuálního zvětšení, tzv. zoomu. Tento zoom umožní přiblížení endoskopu až ke střevní sliznici a poskytuje zvětšení 80-150x. Zoom má také možnost zvětšení obrazu, ale pouze na úkor snížení rozlišovací schopnosti. Další novou funkcí je používání narrow band imaging (NBI), tzv. světelných filtrů, které umožňují lepší zobrazení některých střevních struktur. [23,39]

Jedna z metod, která napomáhá přesnější diagnostice, je tetováž, která je aplikována pomocí injektoru, který zanechává trvalé zbarvení na místech, ze kterých byl odebrán větší polyp s velkým maligním potenciálem. [23]

Na podobném principu pracuje chromkolonoskopie, kdy je na sliznici tlustého střeva aplikován roztok methylenové modři nebo indigokarmínu, které má za úkol rozlišit hyperplastické a adenomové polypy, rozpoznat slizniční abnormality a rozlišit hranice přisedlého adenomu a zdravé sliznice. Na adenokarcinomy a karcinomy působí barvička pomaleji a méně intenzivně. Chromkolonoskopie se využívá nejčastěji během vyšetření pomocí zvětšovacího kolonoskopu s cílem diagnostiky neoplastických lézí. [23,39]

K dalším kolonoskopickým metodám, které se by se mohly časem využívat při screeningu se řadí také kapslová kolonoskopie (KK). Tato nová, neinvazivní a bezbolestná metoda je dostupná od počátku roku 2008 a má za cíl odhalit změny na střevní sliznici a pomocí toho odhalit případný nádor v časném stádiu. Kapsle jsou rozděleny do 3 druhů, pro vyšetření jícnu, tenkého střeva nebo střeva tlustého. KK je velmi účinná a dosahuje 84-89% senzitivnost při detekci polypů menších nebo rovných 6 mm. Metoda spočívá ve spolknutí endoskopické kapsle, která má v sobě umístěnou mikrokameru na obou koncích. Každá z kamer pořídí 2 snímky za sekundu a podle životnosti baterie nahrává kapsle 8-12 hodin. Kapsle se pohybuje pomocí peristaltických pohybů tenkým a poté tlustým stěvem a vytváří snímky střevního prostředí, které jsou bezdrátově přenášeny do počítače a poté vyhodnocovány lékařem. Pokud se u pacienta najde nález polypu, je opět poslán na standardní kolonoskopii, která nález buď potvrdí, nebo vyvrátí. Zásadní nevýhodou KK je nemožnost odebrání vzorků podezřelých tkání a závislost na správně vyprázdněném střevě pro dobrou hodnotitelnost. [5,40,41]

7.3.3 Endosonografie

Endosono je název pro metody, které se provádí k vyšetření trávicího traktu pomocí ultrazvukové sondy, která je zavedena do vyšetřované oblasti. Endosonografie má stěžejní význam především u karcinomů rekta, kdy je sonda zaváděna přes konečník až do tlustého střeva. Rektoskop nebo kolonoskop, které jsou vodiči pro ultrazvukovou sondu, vysílají ze sondy neslyšitelné zvukové vlny o frekvenci 2,5-10 MHz. Zvukové vlny proniknou do oblasti, která se vyšetřuje a tam se odrazí. Malá část odražených vln se vrátí zpět do sondy, která je schopna vlny jak vysílat, tak i přijímat. Vyhodnocené informace o době, která uplynula od vyslání signálu až po jeho zachycení, se vyhodnotí pomocí počítače. Endosonografie je určena ke stanovení rozsahu nádorového postižení. Díky její přesnosti lze určit hloubku postižení střevní stěny, pomocí čehož se dále určí léčba. Před vyšetřením platí podobná pravidla jako před kolonoskopií, pomocí kterých se střevo dokonale vyprázdní. [40]

7.4 Radiodiagnostické vyšetřovací metody

Radiologické zobrazovací metody jsou velkou součástí diagnostiky nejen KRK, ale také jeho metastáz v celém těle. Nezbytnou úlohu mají při zachycení malých lézí a stanovení stádia nádorového onemocnění, ale naopak je nelze využívat pro jednoznačné odlišení zhoubného a nezhoubného polypu. Radiologické metody byly po mnoho let primárním vyšetřením při diagnostice KRK. S postupným vývojem endoskopických metod se začaly vytrácet do pozadí. V současnosti tyto metody slouží pouze jako doplněk ke kolonoskopii, nebo k monitorování léčby a pooperační situace. Díky spojení kolonoskopie a radiologických metod vznikne komplementární vyšetření, které by mělo být pro diagnostiku velice přínosné. Při radiologické diagnostice se využívají především tyto metody:

- a) konvenční radiodiagnostika – do této skupiny patří irigoskopie a pasáž gastrointestinálním traktem
- b) ultrasonografické vyšetření
- c) výpočetní tomografie – vyšetření břicha, malé pánve a hrudníku
- d) magnetická rezonance (MR) – vyšetření pánve a zaměření na konečník [10,23]

7.4.1 Irigografie

Irigografie je vyšetření, které pracuje na principu jedнокontrastního nebo dvojkontrastního vyšetření. Vyšetření se provádí opět u pacienta, který má dokonale

vyprázdněná střeva, stejně jako při kolonoskopii a jiných vyšetřeních. Jednokontrastní způsob, tedy pomocí baryové suspenze, se využívá pouze u pacientů, kteří nespolupracují. Při druhém způsobu, dvojkontrastním, se pacientovi per rectum vpraví do těla baryová suspenze (1 díl BaSO₄ a 3 díly vody) a poté je insuflována vzduchem. Vzduch roztahuje vnitřek střeva a kontrastní látka se zachytí na sliznici. Pro správné vyšetření je opět nutné absolutní vyprázdnění tračníku. Pacienta je nutné během vyšetření různě polohovat, aby se kontrastní náplň dostala po celém tlustém střevě. Vyšetření slouží k odhalení malých polypoidních lézí, ale i pokročilých stenotizujících karcinomů, lze také určit přesnou lokalizaci tumoru. Irigografie neumožňuje spolehlivě rozeznat maligní polyp od benigního a odebrání biospie také není možné. Proto se v posledních letech od této metody upouští a je nahrazována endoskopickými metodami, ultrazvukem, CT vyšetřením nebo nejnovější virtuální kolonoskopií. [10,23,32]

7.4.2 Ultrasonografie

Ultrasonografie se využívá hlavně ke stanovení lokálního umístění stádia kolorektálního karcinomu, kdy její úspěšnost dosahuje k 90 % a používá se také k diferenciaci submukózních tumorů. Při diagnostice KRK má také velký význam pro zjištění metastáz v okolních orgánech, především v játrech a tím patří k neoddělitelné součásti sledování pacienta, kterému byl KRK diagnostikován. Přístrojů je hned několik, jak s radiálním, tak s lineárním zobrazením. S ohledem na pořizovací cenu a servisní náklady se jedná o velmi exkluzivní metodu. Samotné vyšetření tlustého střeva pomocí ultrasonografie je celkem omezené. Tato metoda je schopna odhalit karcinomy až v pokročilých stádiích, která postihují větší část střeva nebo již prorostly skrz stěnu a vytvořily metastáze v okolí postiženého místa. Menší nádory nebo nádory v časných stádiích pomocí této metody nelze hodnotit, a proto ji nelze používat namísto kolonoskopie. Během vyšetření se hodnotí jak tlusté střevo, tak i žlučník a játra, která mohou podléhat již zmíněným metastázám. Sonografií lze zhodnotit polohu, velikost a charakter nádoru. [23,32]

Spolu s ultrasonografií lze použít také speciální intravenózní kontrastní látky (contrast-enhanced ultrasonography – CEUS). Přípravek, který se aplikuje, je složen z mikrobublin plynů, které jsou obaleny fosfolipidy k udržení stability. Od těchto částic se odráží ultrazvukové vlnění a díky tomu lze sledovat sycení ložiska během vyšetření v reálném čase. Nutno sledovat sycení ložiska minimálně 3 minuty od podání kontrastní látky. Tyto kontrastní látky se podávají především tehdy, pokud nelze snímek jasně zhodnotit a nelze na něm jednoznačně rozlišit maligní a benigní povahu karcinomu. [32]

Druhým způsobem vyšetření je transrektální ultrasonografie (TRUS), která slouží ke zhodnocení karcinomů v oblasti rekta a anu. První zmínky o této metodě padly již kolem roku 1952 a od té doby se vyvíjí a zdokonaluje dál. Její schopnost je rozlišit invazi do jednotlivých vrstev střevní stěny, popřípadě do jeho okolí. Velkou výhodou je vyhotovení výsledku bezprostředně po dokončení vyšetření. [32]

7.4.3 Výpočetní tomografie (CT)

CT vyšetření neslouží jako primární metoda určená ke stanovení diagnózy, ale provádí se pouze jako rozšířená diagnostika při nálezů KRK. Jedná se o vyšetřovací metodu, při které lze za pomoci rentgenového záření zobrazit vnitřní orgány. Primárně se provádí CT břicha, malé pánve a většinou i CT hrudníku. Při vyšetření CT lze vidět tračník, jeho stěnu, orgány okolo i zvětšené místní uzliny. CT se využívá především pro pátrání po metastázích a pro hodnocení pooperačních stavů a léčby. Při vyšetřeních týkajících se KRK je nutné nitrožilně aplikovat kontrastní látku, která obsahuje jodovou složku, bez té by byl pouhý nativní snímek v diagnostice KRK neprůkazný. Samotnou přípravu před vyšetřením musí postoupit i sám pacient, který by měl přijít nalačno a podstoupit alergické testy proti jodu. [23,32]

Kontrastní látky se využívají pro lepší, kontrastní obraz velkých cév a jako náplň tenkých kliček v pánvi. CT vyniká dobrým rozlišením, anatomickou orientací, časovou nenáročností a dostupností vyšetření při akutních stavech. Právě pro dobrou dostupnost je ale CT někdy až nadužívána a zbytečně vystavuje pacienty radiačnímu záření. [10,32,42]

Jedna z novějších metod, která byla prezentována v roce 1994, a která nahradila především irigografii, je virtuální kolonoskopie, neboli CT kolonografie. Využívá se hlavně u pacientů, kteří nemohou z nějakého důvodu podstoupit klasickou kolonoskopii. Může se jednat o pacienty se zúženými střevy, o pacienty, kteří mají srůsty nebo příliš dlouhá střeva. CT kolonografie slouží jako doplňková metoda k běžným screeningovým vyšetřením, která jsou nekompletní nebo neúspěšná. Vyšetření se provádí pomocí CT přístroje, počítačového softwaru a oxidu uhličitého. Průběh je šetrný a bezbolestný, a je používán k detekci polypů a KRK. Kolonografie je schopna načíst data spirálního CT přístroje a vytvořit pomocí nich trojrozměrné zobrazení vnitřní sliznice tělních dutin. Během vyšetření leží pacient na břiše nebo na zádech, aby bylo vyšetření provedeno ve dvou různých polohách k případnému hodnocení léze. [32,42]

7.4.4 Magnetická rezonance (MR)

Magnetická rezonance se využívá především pro diagnostiku rektálního nádoru, staging, nebo širší a podrobnější informace o již diagnostikovaném KRK. Proto tuto metodu neřadíme k primárním ani screeningovým vyšetřením. Pomocí skvělého tkáňového kontrastu umožňuje odlišit patologickou a zdravou tkáň a určit hloubku mezorektální invaze. MR je schopné při správných sekvencích hodnotit stupeň infiltrace a rozsah šíření nádoru do střevní stěny. Slouží také k vyhledávání metastáz v játrech či nadledvinách a má svou roli i v pooperačních zkoumáních a k rozlišení nádorové recidivy. Přínos MR v diagnostice je srovnatelný s CT, ale dominuje hlavně ve vyhodnocování perirektálního šíření nádoru. Novější způsob pro detekci jaterních metastáz přichází s používáním hepatobiliárních kontrastních látek, které prokázaly zlepšenou citlivost oproti samotné MR. Na samotné vyšetření nemusí přijít pacient s nijak zvláštní přípravou a samotné vyšetření probíhá ve třech rovinách: sagitální, koronární a axiální. [10,23,32,45]

7.4.5 Hybridní metody (PET/CT a PET/MR)

Pozitronová emisní tomografie (PET) se řadí k metodám nukleární medicíny. První zmínky o PET se objevily v roce 1976 a do ČR se dostaly kolem roku 1999. První hybridní vyšetření PET/CT bylo v ČR provedeno v roce 2003. Hybridní metody fungují na principu zvýšeného vychytávání glukózy s navázaným radiofarmakem nádorovými buňkami, které mají často zvýšenou metabolickou aktivitu. Před vyšetřením se proto lokality s těmito buňkami zvýrazní. CT a MR poskytne anatomickou informaci a PET informaci o regionální funkci. Jejich kombinací vzniká komplexní vyšetření, které hodnotí KRK a jeho staging. Stejně jako samotné MR a CT, ani PET se nepoužívá k novému záchytu KRK a jeho hlavním úkolem je vyšetření vzdálených metastáz, primárního tumoru a patologických uzlin. Svou roli najde i při hodnocení účinku léčby. [32,46]

Příprava pacienta na vyšetření zahrnuje den klidu bez vyšší tělesné námahy, 6 hodin před zákrokem nejíst a nepít slazené nápoje, aby neovlivňovaly vychytávání radiofarmak s glukózou. Naopak je doporučen vypít až 1 litr neslazené tekutiny. V den vyšetření pacient absolvuje změření hladiny glukózy z prstu (musí mít hodnotu menší než 10 mmol/l), a poté je mu intravenózně podáno radiofarmakum 2-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG). Po aplikaci radiofarmaka pacient v klidu vyčkává zhruba 1 hodinu na vyšetření. Při PET/CT je pacient vyšetřen v oblasti celého trupu, vyšetření je rychlé a zabere kolem 1-2 minut. Naopak PET/MR může zabrat až 90 minut, kdy se provádí řada sekvencí. [32]

ZÁVĚR

Jak již bylo v práci uvedeno, kolorektální karcinom je a nejspíše i v následujících letech bude jeden z nejrozšířenějších karcinomů na světě. Pomocí efektivního screeningového programu nejen v České republice počty nově diagnostikovaných ročně pomalu klesají a je dáván čím dál větší důraz na zvýšení povědomí o tomto onemocnění a prevenci vůči němu.

Současná doba se velmi rychle vyvíjí a s ní i medicínské a technologické metody. Vznikají více specifické metody, které přihlížejí ke stavu a jiným nemocem pacienta. Mezi tyto metody patří virtuální kolonoskopie, ultrasonografie a také hybridní metoda spojující pozitronovou emisní tomografii s výpočetní tomografií nebo magnetickou rezonancí.

I přesto, že se diagnostické metody kolorektálního karcinomu posouvají takto dopředu, zůstává kolonoskopie stále nejpoužívanější metodou a je právem označována za zlatý standard diagnostiky.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

| | |
|--------------|---|
| ASR | age-standardised rate |
| AJCC | American Joint Comitee on Cancer |
| CEA | carcinoembryonic antigen (kardioembryonální antigen) |
| CEUS | contrast-enhanced ultraconography |
| CM | centimeter (centimetr) |
| CRP | C-reactive protein (C-reaktivní protein) |
| CT | computer tomograph (výpočetní tomografie) |
| DGGE | denaturing gradient gel elektroforesis |
| FAP | familial adematous polyposis (familiární adematózní polypóza) |
| FDG | 2-fluoro-2-deoxy-D-glukóza |
| KK | kapslová kolonoskopie |
| KRK | kolorektální karcinom |
| LAT. | latinsky |
| M. | musculus |
| MMR | mismatch repair |
| MR | magnetická rezonance |
| NB | narrow band imaging |
| NRHZZ | národní registr hrazených služeb |
| PET | pozitronový emisní tomografie |
| PCR | polymerase chain reaction (polymerázová řetězcová reakce) |
| SSCP | single strand conformation polymorphism |
| TOKS | test okultního krvácení do stolice |
| TRUS | transrektální ultrasonografie |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| WCRF | World Cancer Reasearch Fund |
| WHO | World Health Organization |

SEZNAM OBRÁZKŮ

| | |
|---|----|
| Obrázek č. 1 Anatomie tlustého střeva (dostupné z https://www.zdravikvam.cz/STREVO-TLUSTE-c10_31_2.htm) [citováno 22.3.2023]..... | 10 |
| Obrázek č. 2 Stavba sliznice tlustého střeva; schématický model 1. Lieberkühnova krypta, 2. lymfatický uzlík, A. enterocyt, B. pohárková buňka, C. chomáčková buňka, D. M-buňka, E. nediferencovaná (kmenová) buňka, F. endokrinní buňka (dostupné z knihy ČIHÁK, 2013) [citováno 22.3.2023] | 13 |
| Obrázek č. 3 Tlusté střevo (Massonův žlutý trichrom) 1. Lieberkühnova krypty, 2. lamina muscularis mucosae, 3. tunica submucosa, 4. tunica muscularis (dostupné z knihy MARTÍNEK, VACEK, 2008) [citováno 22.3.2023]..... | 13 |
| Obrázek č.4 Polypózní adenomy tlustého střeva (dostupné z BÁRTOVÁ, 2021) [citováno 22.3.2023] | 16 |
| Obrázek č. 5 Epidemiologie zhoubného novotvaru tlustého střeva a konečníku ve světě (dostupné z https://www.kolorektum.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/#) [citováno 22.3.2023] | 18 |
| Obrázek č. 6 Incidence a mortalita obou pohlaví podle kontinentů (dostupné z https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf) [citováno 22.3.2023] | 19 |
| Obrázek č. 7 Graf zobrazující časový vývoj hrubé incidence a hrubé mortality v České republice (dostupné z https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#) [citováno 22.3.2023] | 20 |
| Obrázek č. 8 Anatomické dělení nádorů střeva a konečníku (vyříznuto a upraveno z HOLUBEC a kol., 2004) [citováno 22.3.2023]..... | 22 |
| Obrázek č. 9 TNM klasifikace, 7. edice (dostupné z https://www.solen.cz/pdfs/xon/2013/04/03.pdf) [citováno 22.3.2023] | 24 |
| Obrázek č. 10 Pokrytí cílové populace screeningem v letech 2001-2021 (dostupné z https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/) [citováno 22.3.2023]..... | 30 |

SEZNAM TABULEK

| | |
|---|-----------|
| Tabulka 1: Regionální lymfatické uzliny dle anatomické lokalizace (podle TNM klasifikace maligních nádorů, 8. vydání 2017, česká verze ÚZIS, Praha)..... | 23 |
|---|-----------|

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 2. 3. vydání*. Praha: Grada, 2013. ISBN 978-80-247-4788-0. Strana 112-125
2. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4. Strana 327-331.
3. FIALA, Pavel a kolektiv. *Stručná anatomie člověka*. Praha: Univerzita Karlova v Praze: Karolinum, 2015. ISBN 978-80-246-2693-2. Strana 107-109.
4. KACHLÍK, David. *Anatomie pro nelékařské zdravotnické obory*. Praha: Univerzita Karlova: Karolinum, 2018. ISBN 978-80-246-4058-7. Strana 54-56.
5. LUKÁŠ, Karel a kolektiv. *Nemoci střev*. Praha: Grada, 2018. ISBN 978-80-271-0353-9. Strana 41-43; 265-268; 413-422.
6. ČEŠKA, Richard a kolektiv. *Interna*. Praha: Triton, 2012. ISBN 978-80-7387-629-6.
7. MAČÁK, Jiří a kolektiv. *Patologie*. 2. dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3530-6. Strana 228-233; 236-237.
8. BÁRTOVÁ, Jarmila. *Přehled patologie*. 2. vydání. Praha: Karolinum, 2022. ISBN 978-80-246-4775-3. Strana 105-106.
9. JANÍKOVÁ, Jitka. *Patologie pro střední zdravotnické školy*. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-271-0375-1. Strana 113-117.
10. HOLUBEC, Luboš a kolektiv. *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0636-9. Strana 19-103.
11. POVÝŠIL, Ctibor a kolektiv. *Speciální patologie*. 2. doplněné a přepracované vydání. Praha: Galén: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-7262-494-2.
12. FERLAY Jacques a kolektiv. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. [online], France: International Agency for Research on Cancer., 2023 [cit. 2023-12-11]. Dostupný z: <https://gco.iarc.fr/today/home>
13. LUKÁŠ, Karel a kolektiv. *Gastroenterologie a hepatologie*. Praha: Grada, 2007. ISBN 978-80-247-1787-6. Strana 132-133.
14. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS J.E.P. Linkos: *Adenom, adenokarcinom* [online]. 2023 [cit. 2023-12-11]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/adenom-adenokarcinom-adenoca-dysplasticky-adenom/>

15. IBA LF MU. *Kolorektum: Epidemiologie a výsledky screeningu kolorektálního karcinomu* [online]. Masarykova Univerzita, Brno, 2021 [cit. 2023-12-11]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/cs/lekari/epidemiologie-a-vysledky-screeningu/#ceska-republika>
16. SCHNEIDEROVÁ, Michaela a kolektiv. Kolorektální karcinom – současný pohled na rizikové a protektivní faktory, možnosti prevence. *Onkologie*. 2015, (4).
17. FINLAY, A. Macrae. *UpToDate: Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors* [online]. 2022 [cit. 2022-12-11]. Dostupné z: <https://www.uptodate-com.ezproxy.is.cuni.cz/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>
18. United Nations Development Programme. *Human Development Reports* [online]. 2023 [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://hdr.undp.org/data-center/country-insights#/ranks>
19. Ústav zdravotnických informací a statistik ČR. *Národní onkologický ústav* [online]. 2021 [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=record&id=8352>
20. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR a ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH INFORMACÍ A STATISTIKY ČR. Národní zdravotnický informační portál. *Rakovina tlustého střeva a konečníku* [online]. [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/kategorie/179-rakovina-tlusteho-streva-a-konecniku>. ISSN 2695-0340
21. KISS, Igor a kolektiv. Linkos: *O nádorech tlustého střeva a konečníku* [online]. 2006 [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>
22. VYZULA, Rostislav a kolektiv. *Rakovina tlustého střeva a konečníku: Vybrané kapitoly*. Praha: Maxdorf, 2007. ISBN 8073451409. Strana 112-114;119-123.
23. JABLONSKÁ, Markéta a kolektiv. *Kolorektální karcinom: Časná diagnóza a prevence*. Praha: Grada, 2000. ISBN 80-7169-777-X. Strana 45-51,159-161,167-168,174,178.
24. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS J.E.P. Linkos: *TNM klasifikace* [online]. 2023 [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/tnm-system-tnm-klasifikace/>
25. WHO. *WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours*. 5th edition. 2019. Strana 157-159.

26. Ústav zdravotnických informací a statistik ČR. *TNM klasifikace zhoubných nádorů* [online]. 2021 [cit. 2023-01-20]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--klasifikace--tnm-klasifikace-zhoubnych-novotvaru>
27. ROCHE.S.R.O. Mojemedicina.cz. *Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku* [online]. 2022 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.mojemedicina.cz/pruvodce-pacienta/diagnozy/zhoubne-nadory-tlusteho-streva-a-konecniku.html>
28. World Cancer Research Fund International. *Diet, activity and cancer* [online]. London [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/>
29. IBA LF MU. *Kolorektum: Adresné zvaní občanů do programů screeningu zhoubných nádorů* [online]. Masarykova Univerzita, Brno, 2019 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/3-adresne-zvani-obcanu-do-programu-screeningu-zhoubnych-nadoru/>
30. IBA LF MU. *Kolorektum: Analýza výkonnosti screeningu kolorektálního karcinomu v ČR* [online]. Masarykova Univerzita, Brno, 2021 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.kolorektum.cz/news-detail/cs/303-analyza-vykonnosti-screeningu-kolorektalniho-karcinomu-v-cr-prosinec-2022/>
31. CHROBÁK, Ladislav a kolektiv. *Propedeutika vnitřního lékařství*. 2. vydání. Praha: GRADA, 2007. ISBN 978-80-247-1309-0. Strana 127-128
32. PETRUŽELKA, Luboš a kolektiv. *Kolorektální karcinom*. Praha: Farmakon Press, spol. s r.o., 2018. ISBN 978-80-906589-7-4. Strana 22-24, 27-42.
33. JURÁNKOVÁ, Lucie a kolektiv. *Kvantitativní stanovení hemoglobinu ve stolici: nová metoda detekce okultního krvácení*, Linkos [online]. 2009 [cit. 2023-03-10]. ISSN 2570-8791. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/kvantitativni-stanoveni-hemoglobinu-ve-stolici-nova-metoda-detekce-okultniho-krv/>
34. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV. MOU.cz. *Vyšetření tlustého střeva – kolonoskopie* [online]. [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/vysetreni-tlusteho-streva-kolonoskopie/t1440>

35. SUCHÁNEK, Štěpán. Ústřední vojenská nemocnice. *Příprava ke kolonoskopii: příručka pro pacienta* [online]. 2021 [cit. 2023-03-10]. Dostupné z: <https://www.uvn.cz/cs/oddleni-gastrointestinalni-endoskopie/priprava-ke-kolonoskopii>
36. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS J.E.P. Linkos: *Imunohistochemie* [online]. 2023 [cit. 2023-04-17]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/imunohistochemie-ihc/>
37. FIALA, Ondřej a kolektiv. *Význam typu mutace genu KRAS pro predikci efektu léčby bevacizumabem u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem*. Linkos [online]. 2015 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/vyznam-typu-mutace-genu-kras-pro-predikci-efektu-lecby-bevacizumabem-u-pacientu/>
38. BUSTOVÁ, Ivana a kolektiv. *Spolehlivost markerů CEA a CA 19-9 při monitoraci výsledků léčby metastatického kolorektálního karcinomu CT vyšetřením*. Linkos [online]. 2011 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/spolehlivost-markeru-cea-a-ca-19-9-pri-monitoraci-vysledku-lecby-metastatickeho/>
39. URBAN, Ondřej. Diagnostika kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. Centrum péče o zaživací trakt, Vítkovická nemocnice, Ostrava, **2008**(2), 9-11.
40. Institut klinické a experimentální analýzy. *Endosonografie* [online]. [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/o-nas/jaka-vysetreni-poskytujeme/endosonografie/a-1577/>
41. Institut klinické a experimentální analýzy. *Kapslová endoskopie (Endoskopické vyšetření tenkého střeva kapslí)* [online]. 2023 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/transplantcentrum/klinika-hepatogastroenterologie/o-nas/jaka-vysetreni-poskytujeme/kapslova-endoskopie-endoskopicke-vysetreni-tenkeho-streva-kapsli/a-1580/>
42. LATA, Jan a kolektiv. *Je kapslová koloskopie využitelná ve screeningu kolorektálního karcinomu?* Linkos [online]. 2010 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/kongresy/po-kongresu/databaze-tuzemskych-onkologickych-konferencnich-abstrakt/je-kapslova-koloskopie-vyuzitelna-ve-screeningu-kolorektalního-karcinomu/>

43. Institut klinické a experimentální analýzy. *Vyšetření CT* [online]. 2023 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/vysetreni-ct/a-430/>
44. OPLETAL, Petr a kolektiv. CT kolonografie – přehled vývoje metodiky a indikací. *Klinická onkologie* [online]. Masarykův ústav, Brno, 2012, (25), 241-245 [cit. 2023-04-18].
45. KEKELIDZE, Maka a kolektiv.: *Colorectal cancer: current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation*. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 14;19(46):8502-14. [cit. 2023-04-18]
46. Nemocnice Na Homolce. *Historické milníky* [online]. 2017 [cit. 2023-04-18]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/o-nemocnici/11966-historie/>