



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Interní oddělení Nemocnice Milosrdných sester sv. Karla
Boromejského

Eliška Dosedělová

**Test okultního krvácení – stále užitečný ve
screeningu kolorektálního karcinomu?**

*Faecal occult blood test – still useful in screening of
colorectal carcinoma?*

Diplomová práce

Praha, říjen 2008

Autorka práce: Eliška Dosedělová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Josef Doseděl**

Pracoviště vedoucího práce: **Interní oddělení Nemocnice**

Milosrdných sester sv. Karla Boromejského

Datum a rok obhajoby: 13.11.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 31.října 2008

Eliška Dosedělová

Obsah

ÚVOD	4
1. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM	5
1.1 <i>Etiologie a patogeneze</i>	5
1.2 <i>Klinický obraz</i>	6
1.3 <i>Diagnostika a staging</i>	7
1.4 <i>Terapie</i>	8
2. SCREENING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	9
2.1 <i>Co je screening?</i>	9
2.2 <i>Možné metody screeningu kolorektálního karcinomu</i>	10
2.3 <i>Screeningové programy v zahraničí</i>	11
2.3.1 <i>Evropa</i>	11
2.3.2 <i>USA</i>	12
2.4 <i>Historie screeningu v ČR</i>	13
2.4.1 <i>Český screeningový program</i>	13
2.4.2 <i>Pražský projekt</i>	14
2.4.3 <i>Zavedení celoplošného screeningu</i>	14
3. TEST NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ VE STOLICI	15
3.1 <i>Princip a provedení testu</i>	15
3.2 <i>Výhody a nevýhody</i>	16
4. DOSAVADNÍ VÝSLEDKY SCREENINGU V ČR	17
4.1 <i>Zapojení do screeningu</i>	17
4.2 <i>Změny v epidemiologii KRKA</i>	19
4.3 <i>Rezervy v dosavadním průběhu</i>	21
5. ALTERNATIVY AKTUÁLNÍHO PROGRAMU	22
5.1 <i>Imunochemické metody</i>	24
5.2 <i>Analýza DNA ve stolici</i>	25
5.3 <i>Kolonoskopie</i>	27
ZÁVĚR	30
SOUHRN	32
SUMMARY	33
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	34
SEZNAM TABULEK	37
SEZNAM PŘÍLOH	38
PŘÍLOHY	39

Úvod

Problematiku sekundární prevence kolorektálního karcinomu jsem si jako téma své diplomové práce zvolila z několika důvodů. Jednak se jedná o problém v české populaci velmi závažný, díky velmi vysoké incidenci i mortalitě, které tato choroba v České republice dosahuje. Připadalo mi zajímavé zjistit, jak se po osmi letech rozvinul celonárodní screeningový program, který byl u nás zaveden jako v teprve druhé zemi na světě v červenci roku 2000. Také jsem se chtěla dozvědět, zda se během této doby neobjevily nějaké nové, výhodnější metody screeningu, než kombinace TOKS a následná kolonoskopie, protože již od počátku bylo zřejmé, že používané testy na detekci okultního krvácení mají přes své prokázané výhody i některé rezervy, zejména co se senzitivity týče.

Dalším z důvodů je také moje několikaletá zkušenost s pacienty z endoskopické ambulance mého otce, kde jsem se také poprvé setkala s vyšetřování TOKS-pozitivních pacientů, odeslaných praktickými lékaři, jejichž data jsem zadávala do specializovaného celonárodního registru.

1. Kolorektální karcinom

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější nádorová onemocnění v České republice. Navíc jeho incidence i mortalita za několik posledních desítek let velmi výrazně stoupla. V současné době jím každoročně onemocní přibližně 7000 lidí a necelých 5000 jich zemře. Přitom jde o onemocnění, jehož vývoj je postupný a ve srovnání s jinými zhoubnými onemocněními poměrně pomalý. Přesto je většina pacientů diagnostikována pozdě, s velmi pokročilým nálezem, který má již velmi nepříznivou prognózu. Podle anatomické lokalizace pod diagnózu kolorektálního karcinomu spadají karcinomy tračnicku (kód C18), nádory rektosigmoidálního spojení (C19) a nádory vlastního konečníku (C20) (28).

1.1 Etiologie a patogeneze:

Kolorektální karcinom je zhoubné onemocnění vycházející z buněk sliznice tlustého střeva – jedná se tedy z histologického hlediska v drtivé většině případů o adenokarcinom. Předpokládá se, že prvním krokem ke vzniku zhoubného bujení je narušení rovnováhy mezi proliferací a apoptózou těchto buněk. Mezi geny, jejichž poškození je významné pro vznik kolorektálního karcinomu, patří zejména ty ze skupiny tumor supresorových genů (APC, p53 gen, DCC), protoonkogenů (K-ras), nebo tzv. mismatch-repair genů (MLH1, MSH2, MSH6,...). Na základě alterace jejich funkce pak ve sliznici vzniká dysplastické ložisko charakteristické odlišnou proliferací a diferenciací epitelu krypt. Dalším krokem ke vzniku karcinomu je vznik adenomového polypu, který se pravděpodobně pomalu (v průběhu let) vyvíjí v adenokarcinom. Riziko malignizace adenomu roste s jeho velikostí, stupněm dysplázie a převahou vilózní struktury. Karcinom je však zpočátku lokalizován jen intramukózně – je tedy neinvazivní, teprve postupem času dochází k prorůstání do hloubky a případné invazi do mízních či krevních cév a vzniku lokálních i vzdálených metastáz.

Vznik karcinomu ovlivňují jak hereditární faktory, tak i faktory zevního prostředí (které mohou působit mutageně). Mezi ty s vysokým rizikem řadíme:

přítomnost hereditárních mutací v některém z významných genů (viz níže), příbuzný prvního stupně s KRCA, osoby po polypektomii adenomového polypu či po kurativní resekci KRCA a pacienti s idiopatickými střevními záněty trvajícími déle než 15 let. Tyto skupiny populace jsou zařazovány do speciálních dispenzárních programů. Za nízkorizikový faktor je považován věk nad 50 let, protože přibližně od tohoto věku rapidně narůstá výskyt sporadické formy karcinomu. Mezi exogenní rizikové faktory se pak řadí vysoký příjem živočišných tuků, nízký příjem vlákniny, nevhodná tepelná úprava stravy (smažení, grilování), kouření, nadměrný příjem alkoholu, nedostatečný příjem vápníku, selenu a vitamínů A, C, E a také sedavý způsob života spojený s nadváhou.

Základní rozdělení karcinomů je podle etiologie na sporadickou a hereditární formu. Sporadická forma tvoří asi 80% karcinomů. Její výskyt stoupá s věkem (zejména po 50. roce života). Na vzniku nádoru se zde podílí pravděpodobně souhra zevních i vnitřních faktorů (viz výše). Asi 20% všech případů jsou formy hereditární (familiární). Tito pacienti mají vrozenou mutaci jedné alely některého z důležitých genů a ke vzniku karcinomu tedy stačí jediná další mutace. Mezi onemocnění s hereditárním výskytem karcinomu tlustého střeva a konečníku patří syndromy jak polypózní (např. FAP – syndrom familiární adenomatózní polypózy), tak i nepolypózní (např. HNPCC neboli Lynchův syndrom). Nádory i prekancerózy se v těchto případech vyskytují v mnohem nižším věku, proto jsou postižení jedinci podrobně sledováni již od dětství.

1.2 Klinický obraz

Zastoupení klinických projevů se relativně liší podle anatomické lokalizace nádoru a způsobu jeho růstu, který v zásadě může být dvojího typu – exofytický, nebo infiltrativní. Karcinomy lokalizované v pravém tračníku rostou častěji do lumen střeva, ale nevyvolávají jeho obstrukci, příznaky jsou nenápadné, nespecifické – anemizace (obvykle bez makroskopické enterorhagie), bolesti břicha, hubnutí, nevolnost, nevysvětlitelné subfebrilie. Nádory levého

tračniku typicky infiltrují stěnu střeva, vyvolávají poruchy pasáže – střídání průjmu a zácpy, kolikovitě bolesti břicha, ileus jako první manifestace choroby není vzácnost. . Karcinomy rekta by se pak měly projevit zejména tzv. rektálním syndromem – nucení na stolicí s tenesmy, často provázené defekací hlenu, nebo stolice s příměsí krve.

Je však nutné zdůraznit, že typické příznaky jsou obvykle až pozdním projevem pokročilého onemocnění. Časnější projevy bývají velmi nespecifické a mnoho pacientů je po dlouhou dobu asymptomatických. Právě na tyto nemocné se zaměřují populační screeningové programy.

1.3 Diagnostika a staging

V diagnostice kolorektálního karcinomu je základem pečlivý odběr anamnézy, se zaměřením na anamnézu rodinnou (jak bylo zmíněno výše, příbuzný 1.stupně s diagnózou KRCA ve věku do 65 let je faktor několikanásobně zvyšující riziko onemocnění) a s cíleným dotazováním na možné příznaky onemocnění. Zejména u pacientů v rizikovém věku by nemělo být na preventivních prohlídkách opomíjeno vyšetření per rectum, protože velká část karcinomů rekta se nachází v dosahu digitálního vyšetření. U pokročilejšího onemocnění může pomoci i pečlivé palpační vyšetření břicha.

V laboratorních vyšetřeních bývá přítomna anémie, hyposideremie, elevace CRP, abnormální hodnoty jaterních testů a zvýšení alfa-globulinů. Obvykle se stanovují i hodnoty nádorových markerů (CEA, CA 19-9, případně jiné), které mají význam zejména v dalším sledování efektu terapie.

Ze zobrazovacích metod se ještě někdy využívá dvojkontrastní irigoskopie (především pokud nelze provést kolonoskopii). Ultrasonografické vyšetření břicha lze provést transabdominálně, zejména při pátrání po rozsahu choroby a metastázách. Endosonografické vyšetření má svůj význam zejména u stagingu tumorů rekta. Dalšími možnostmi jsou CT břicha a malé pánve, případně u moderních přístrojů tzv. virtuální kolografie. Magnetická rezonance je

využívána stále častěji, její využití je limitováno dostupností přístrojového vybavení.

Zcela klíčovou diagnostickou metodou je kolonoskopie, která umožňuje jednak přehlédnutí tlustého střeva v celém rozsahu s odběrem bioptických vzorků, v případě přítomnosti polypu je možné provést rovnou terapeutický zásah. Dalšími využívanými endoskopickými technikami jsou flexibilní sigmoideoskopie, případně rektoskopie rigidním přístrojem.

Pro určení diagnózy je též nezbytné histopatologické vyšetření, jímž zjištíme grading nádoru i jeho histologický typ. Dále lze využít molekulárně biologických metod, hlavně při podezření na hereditární formy onemocnění.

Pro hodnocení pokročilosti nádoru se více než šedesát let využívala především klasifikace dle Dukese (modifikovaná Turnbullem v r. 1967), poněkud přesnější obraz však dává novější TNM klasifikace nebo staging dle UICC (Union Internationale Contre le Cancer, vše viz příloha 1). Zařazení do stádia onemocnění je základním ukazatelem prognózy pacienta (pětileté přežití pacienta ve stadiu I je přibližně 80%, ve stadiu IV pak 5%) i důležitým kritériem pro volbu metody další léčby. Definitivní staging je však možné provést až po histologickém vyšetření resekátu a odebraných mizních uzlin.

1.4 Terapie

V léčbě se využívá všech léčebných modalit, nicméně nejdůležitější z nich jsou metody chirurgické. Profylaktické chirurgické zákroky se používají hlavně u pacientů s hereditárními prekancerózami (typicky subtotální, lépe totální kolektomie u FAP), dále by se k nim daly zařadit i endoskopické polypektomie. Kurativní zákroky jsou nejdůležitější modalitou u lokalizovaných forem karcinomu. U stádií vyšších než II se doporučuje přidat adjuvantní chemoterapii. S resekcí části střeva bývá spojené i odstranění regionálních lymfatických uzlin. Paliativní chirurgie je využívána u pokročilých a obturujících nádorů.

Radioterapie se uplatňuje především u karcinomů rekta, a to předoperačně nebo pooperačně. Obávanou komplikací jsou však postirradiační změny na tenkém i tlustém střevu.

Základem chemoterapeutické léčby je 5-fluorouracil, který je využíván jak samostatně, tak v kombinacích adjuvantně při léčbě III. stadia, nebo v paliativní chemoterapii (11).

2. Screening kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom svým klinickým průběhem poskytuje dobrý cíl screeningovým programům, protože jeho vývoj trvá řádově roky a poskytuje tedy relativně dost času pro časnou detekci. Odborníci jsou přesvědčeni, že kolem 80% karcinomu vzniká z polypu (1). Zdroje navíc uvádí, že přeměna lehce dysplastického adenomového polypu v invazivní karcinom trvá až deset let. Je třeba říci, že v tomto ohledu nepanuje úplná shoda, ale uvedené údaje patří do k většinovému přesvědčení

2.1 Co je screening?

Dle definice je screening „použití diagnostických testů k vyhledávání rizikových nebo nemocných osob v exponované populaci zdánlivě zdravých osob bez příznaků daného onemocnění.“ (2)

Světová zdravotnická organizace doporučuje zohledňovat při zavádění screeningových programů kritéria uvedená v tabulce 1. Tato obecná kritéria pochází z roku 1968, ale v zásadě platí dodnes, i když později byly zdůrazňovány další požadavky: přijatelnost úvodní metody pro probanda i poskytovatele, vysoká specificita, pokud jde o metodu nepřímou a snížení mortality na sledovanou chorobu v prospektivní randomizované studii (4).

Tab.1 WHO kritéria pro screening (3)

Hledané onemocnění je závažným problémem pro jednotlivce i pro společnost
Pro onemocnění existuje účinná léčba
Je znám mechanismus vzniku onemocnění
Onemocnění má latentní nebo časně symptomatickou fázi
Existuje vhodný a přijatelný screeningový test či vyšetření
Vybavení pro diagnostiku a léčbu je dostupné
Panuje shoda o tom, kdo je považován za nemocného
Časně zahájená léčba je výhodnější, než ta co začne později
Výdaje na opatření jsou vyváženy poklesem nákladů na léčbu onemocnění
Vyhledávání by mělo být kontinuální, nikoliv jednorázovou akcí

zdroj (3)

2.2 Možné metody screeningu kolorektálního karcinomu

Základní cílovou skupinou screeningových programů pro vyhledávání KRCA je asymptomatická populace ve věku nad 50 let. Jinou kapitolou je sledování osob s některým z vysokorizikových faktorů (viz výš), pro které jsou programy modifikované. Screening zaměřený na širokou populaci by kromě výše stanovených požadavků měl splňovat několik základních podmínek: Jeho personální, technická i ekonomická náročnost by měla odpovídat možnostem daného zdravotnického systému. Možná rizika a komplikace jednotlivých metod musí být přiměřená. Navíc je nutné brát ohled na předpokládanou compliance obyvatelstva tak, aby podíl mezi vynaloženými prostředky a procentem vyšetřené populace byl co nejlepší.

V současnosti je za pět základních technik screeningu KRCA považováno (5):

1. test na okultní krvácení ve stolici následná kolonoskopie u pozitivních jedinců
2. TOKS + flexibilní sigmoideoskopie
3. flexibilní sigmoideoskopie
4. kolonoskopie
5. virtuální kolografie

Nejstarší a nejčastěji využívanou metodou je kombinace TOKS a kolonoskopie, která byla zvolena jako screeningová metoda i v ČR (viz dál). Programy využívající jednoetapové kolonoskopické vyšetření se však objevují stále častěji – výhodou je zejména vysoká senzitivita kolonoskopie. Lepší výsledky než samostatné sigmoideoskopické vyšetření, které dokáže odhalit nejvýš 60% abnormalit, přináší jeho kombinace s vyšetřením na okultní krvácení, s nímž jsou zkušenosti zejména v USA. Využití virtuální kolografie je stále spíš hudbou budoucnosti pro svou technickou náročnost.

2.3 Screeningové programy v zahraničí

Využití testů na okultní krvácení jako úvodní screeningové metody navrhoval už v r. 1971 Greigor (6) po studii na skupině 900 asymptomatických jedinců, kdy po vyšetření pozitivních pacientů pomocí baryové irigografie zjistil 12 „tichých“ případů rakoviny. Už on ale narazil na jednu z nevýhod dodnes používaných testů na bazi guajakové pryskyřice – vysoký výskyt falešně pozitivních výsledků při nedodržení dietních opatření několik dní před odběrem vzorků.

2.3.1 Evropa

Šest let poté, co Greigor publikoval svou práci, se Německo stalo první zemí na světě s celonárodním screeningovým program, založeném též na úvodním testování okultní krve ve stolici, které je zdarma nabízeno všem osobám starším 45 let, s následným vyšetřením pozitivních jedinců. Tento program se dlouhodobě potýká s nepříliš vysokou compliance – cca 25% u žen a 12% u mužů, díky čemuž došlo k signifikantnímu poklesu mortality jen v případě

ženské populace. Jen v některých spolkových zemích se compliance díky cílené kampani dostala na 30% (7)

V průběhu 80. a 90. let proběhlo v Evropě několik populačních prospektivních randomizovaných studií, opět kombinací TOKS + kolonoskopie, které vesměs prokázaly vhodnost této metody pro celopopulační screening. Prokázal se významný pokles mortality oproti kontrolním skupinám a výhodný poměr cost-benefit.

Největší a nejznámější z těchto studií byla tzv. „Nottinghamská“, do níž bylo mezi lety 1981 – 1995 zařazeno více než 150 000 obyvatel okolí Nottinghamu ve Spojeném království, kteří se nacházeli ve věku mezi 45 a 75 lety (8). Skupině, která podstupovala screening byl nabízen TOKS každé dva roky. 60% účastníků z této skupiny odevzdalo alespoň jeden vyplněný test. Výskyt karcinomu se oproti kontrolní skupině významně nelišil (1,49/ 1000 osob a rok, oproti 1,44 u kontrol), u vyšetřované skupiny však došlo k poklesu mortality o 15%, díky časnějšímu záchytu karcinomů.

V podobném časovém úseku probíhala také „dánská“ studie, které se zúčastnilo mezi lety 1985 a 1995 přibližně 72 000 obyvatel Funenu ve stejném věkovém rozmezí jako u nottinghamského projektu (9). Výsledky byly velmi podobné anglické studii: compliance se pohybovala přibližně na 67%, nedošlo k poklesu incidence, ale zato k poklesu mortality o 18% oproti kontrolní skupině.

2.3.2 USA

Studie, která prokázala pokles incidence KRCA při používání kombinace TOKS + kolonoskopie (v prvních letech dvojkontrastní irigografie), proběhla mezi lety 1976 – 1992 v Minnesotě (10). Studie se zúčastnilo přibližně 45 000 dobrovolníků, z nichž třetině byl nabízen TOKS jednou ročně, třetině jednou za dva roky a jedna třetina byla kontrolní. Tato studie prokázala pokles incidence karcinomu o 20% při každoročních kontrolách a o 17% při dvouletých intervalech. Stala se však z několika důvodů předmětem kritiky: Jednak díky zařazení dobrovolníků – předpokládá se, že dobrovolný účastník studie není

typickým představitelem cílové populace (třeba z hlediska životního stylu a přístupu k vlastnímu zdraví). Další významné námitky byly proti použití rehydratovaných TOKS, následkem toho se zvýšila senzitivita, poklesla však specifická. Výsledkem bylo, že téměř 40% účastníků studie bylo v jejím průběhu kolonoskopováno. Pozitivní prediktivní hodnota testu tak klesla asi na pětinu oproti hodnotám v jiných studiích (pro KRCA v minnesotské studii 2,2%, v nottinghamské 12%)(8). Kritizována byla ekonomická nevýhodnost takto nastavené studie. Také je nutné se ptát, zda pokles incidence nebyl spíš výsledkem velkého počtu provedených kolonoskopií (a tedy i polypektomií).

Počátkem 90. let byly v USA uveřejněny i výsledky několika studií hodnotících využití flexibilní sigmoideoskopie ve screeningu, které prokázaly jistý pokles mortality (11). Problémem však zůstává proximální část tračnicku, která je nevyšetřena a kde se až v 50% případů karcinom vyskytne bez přítomnosti jiné patologie (tzv. „index“ polyp) distálněji. Podíl proximálních tumorů navíc s věkem roste (12).

Kombinace TOKS a flexibilní sigmoideoskopie se jeví nadějněji, přesto bylo prokázáno, že přibližně 24% nádorů odhalitelných kolonoskopií unikne i této kombinaci (13), navíc při srovnávání efektivity jednotlivých metod (obv. náklady na 1 získaný rok života), vychází tato metoda jednoznačně jako nejdražší (14).

2.4 Historie screeningu v ČR

Vývoj screeningového programu v někdejší Československu a později v České republice nijak nezaostával za západoevropskými zeměmi. Již v letech 1979-1984 proběhlo šest pilotních studií na využití TOKS, po jejichž vyhodnocení byly uskutečněny dvě rozsáhlé prospektivní studie s následnou analýzou nákladů a užítku.

2.4.1 Český screeningový program

V letech 1985-1991 proběhla v Československu multicentrická studie nazvaná Český screeningový program, do níž bylo zahrnuto 109 000 probandů ve věku mezi 45 a 60 lety, ve většině případů zaměstnanců velkých továren a institucí (15). Účastníci obdrželi od praktického lékaře Haemocult test, v případě jeho positivity byli objednáni na totální kolonoskopii. Compliance dosáhla překvapivých 83%, 2,9% testů bylo pozitivních. Test dosáhl pozitivní prediktivní hodnoty 13% pro karcinom a 22% pro adenom, což je hodnota srovnatelná s jinými evropskými studii (hodnoty pro karcinom jsou obvykle uváděny mezi 10-20% a pro adenom 20-30%)(8,9). Incidence na 1000 TOKS byla 3,8 karcinomu a 8,4 adenomu, což je vyšší číslo, než u obdobných studií, svědčící podle autorů pro vyšší výskyt onemocnění v české populaci. Významný byl rozdíl v zastoupení stádií karcinomu – u asymptomatických nemocných, diagnostikovaných pomocí TOKS, tvořila časná stadia (Dukes A nebo B) 2/3 všech onemocnění, u symptomatických pacientů to byla jen 1/3. Následná analýza neprokázala zvýšení krátkodobých terapeutických ani diagnostických nákladů u osob ve screeningovém programu, naopak pravděpodobně dochází ke snížení nákladů dlouhodobých. Navíc se předpokládá významná úspora HDP, protože nemocný diagnostikovaný v asymptomatickém stádiu pracuje v průměru o 21 měsíců déle (počítáno do věku 60 let) než symptomatický pacient.

2.4.2 Pražský projekt

Druhá rozsáhlejší screeningová studie proběhla v letech 1997-98 z popudu VZP. Cílem bylo provést krátkodobou modelovou studii, v níž by se zjistilo, zda a jak se změnil přístup laické i odborné veřejnosti ke screeningu přechodem větší části praktických lékařů i ambulantních specialistů do soukromého sektoru. Programu se zúčastnilo více než 12 000 probandů, metodika byla velmi podobná předchozí studii a i výsledky byly poměrně dobře srovnatelné (viz příloha 2). Jediným výrazným rozdílem byl podíl TOKS-positivních pacientů, kteří podstoupili kolonoskopii (u ČSP 89%, u PP 69%).

2.4.3 Zavedení celoplošného screeningu

Z obou studií vyplynulo, že kombinace TOKS + kolonoskopie se jeví jako vhodná metoda pro celoplošný screening populace v rizikovém věku nad 50 let. Během následujících let se podařilo vyvolat zájem médií i širší veřejnosti a v roce 1998 za podpory nadace Vize 97 a IPVZ vznikla Rada projektu pro včasný záchyt a prevenci KRCA. Počátkem roku 2000 bylo určeno, že vyšetření pomocí TOKS bude prováděno jedenkrát za dva roky u osob nad 50 let v rámci preventivní onkologické prohlídky. K 1.7.2000 byl pak screeningový program zahájen. V roce 2001 byla ustanovena Rada pro screening KRCA v České republice, jejímž úkolem je především koordinace spolupráce mezi praktickými lékaři a gastroenterology na regionální úrovni. V dalších letech proběhla ve všech krajích školení pro praktické lékaře a zdravotní sestry, jejichž náplní bylo především vysvětlení významu preventivního programu a praktický nácvik provádění a hodnocení TOKS. Současně se mezi lety 2002-2004 podařilo ze státního rozpočtu získat subvenci v konečné výši 215 milionů Kč k dovybavení endoskopických pracovišť, protože jejich kapacita a technická připravenost by bývala nemohla stačit zvýšené poptávce (5). V roce 2003 také z popudu ministerstva zdravotnictví vznikla Komise pro screening KRCA v České republice, fungující jako stálý externí poradní orgán ministerstva, pověřený monitorací a řízením průběhu screeningového programu a jeho mediální prezentací.

V průběhu let se jako jeden z problémů ukázalo být získávání informací od zdravotních pojišťoven a onkologického registru, týkající se pacientů účastnících se programu. I proto už třetím rokem funguje online „Registr CRCA“ (<http://crca.registry.cz>), kam má každé přihlášené endoskopické pracoviště povinnost zasílat informace o vyšetřených TOKS-pozitivních pacientech vyplněním jednoduchého formuláře (příloha č.3).

3. Test na okultní krvácení ve stolici

Považuji za nezbytné krátce pojednat o testu na okultní krvácení (zkráceně TOKS), který je základním kamenem současného screeningového programu, přitom princip jeho fungování není každému zcela jasný.

Testování stolice na přítomnost okultního krvácení je založeno na předpokladu, že jak polypy, tak karcinomy intermitentně ztrácejí malé množství krve do střevního lumen (a to i u jinak zcela asymptomatických jedinců). Tato krev obvykle není makroskopicky ve stolici patrná, ale lze ji prokázat testy, mezi kterými je Haemoccult zlatým standardem..

3.1 Princip a provedení testu

Test je založen na pseudoperoxidázové aktivitě částečně natráveného hemoglobinu, přítomného ve stolici. Ten katalyzuje za přítomnosti peroxidu vodíku oxidaci redukované formy (bezbarvé) guajakové pryskyřice na formu oxidovanou – modrou. Tento princip se používá již více než třicet let ve více méně nezměněné podobě.

Sada pro testování, kterou pacient obdrží od lékaře a odnese si domů, obsahuje tři „psaníčka“, každé se dvěma čtverečky filtračního papíru, impregnovanými redukovanou guajakovou pryskyřicí. Tato psaníčka použije tři po sobě jdoucí dny, kdy každý den odebere dva vzorky ze stolice a umístí je na příslušná místa. Co nejdříve je poté odnese ke svému praktickému lékaři, který provede vyhodnocení. Lékař musí nanést činidlo a po třiceti sekundách zjistit případné modré zbarvení papíru v okolí vzorku. V podmínkách českého screeningového programu se i jeden zbarvený vzorek ze šesti považuje za pozitivní výsledek, indikující pacienta k následné kolonoskopii .

3.2 Výhody a nevýhody

Hlavní výhodou TOKS je jeho nízká cena oproti jiným metodám (sada pro jednoho pacienta se dá v lékárně zakoupit již od třiceti Kč). Je to také metoda, která je pro pacienta nejméně riziková i zatěžující, předpokládalo se u ní tedy i vyšší compliance než u postupů, kde se hned v prvním kroku používá

endoskopických nebo radiodiagnostických metod. Pro potřeby screeningu je také výhodná vysoká specifická TOKS (více než 90%).

Naopak senzitivita testu příliš vysoká není – pohybuje se mezi 30-50%. Senzitivitu lze zvýšit zvlhčováním testů před detekcí (tzv. rehydratované testy), tento postup však zhoršuje specifickou a tím zatěžuje systém nutností provedení většího množství kolonoskopií, jak se ukázalo např. v Minnesotské studii (10, viz výše). Při použití nehydratovaných forem se pozitivní prediktivní hodnota pro karcinom pohybuje mezi 10-20% a pro adenom mezi 15-30%, což je považováno za přijatelnou hodnotu pro TOKS jako úvodní a nepřímou metodu.

Za další nevýhodu guajakových testů se počítá i zvýšené množství falešně pozitivních výsledků, pokud pacient ve dnech před odečtem konzumuje větší množství syrového tmavého masa, některé zeleniny (např. řepa, křen..), nesteroidních antirevmatik nebo kyseliny acetylsalicylové. Falešně negativní výsledky se opakovaly naopak při konzumaci extrémně vysokých množství kyseliny askorbové (a pochopitelně také, pokud polyp/karcinom v době odběru zrovna nekrvácel) (17). Řadu z těchto nevýhod eliminuje nový druh testu na okultní krvácení, jenž je založen na imunochemické detekci lidského hemoglobinu ve stolici. Bude o něm řeč v některé z následujících kapitol.

Za negativum by se dalo považovat též to, že odečet výsledku testu je subjektivní, „okometrický“. Závisí na správném dodržení postupu i na zkušenostech odečítajícího lékaře / sestry.

Otazníkem zůstává také compliance. Pro zachování účinnosti programu založeného na TOKS nesmí příliš klesnout, jinak výrazně klesá i efektivita screeningu (14). Navíc je nutno počítat nejen s ochotou populace podstoupit test na okultní krvácení, ale i následně s procentem TOKS-pozitivních, kteří nepodstoupí kolonoskopické vyšetření (v Pražském projektu bylo kolonoskopicky vyšetřeno jen cca 68% TOKS-pozitivních).

4. Dosavadní výsledky screeningu v ČR

Jak již bylo zmíněno v kapitole 2.4.3, pro to, aby program správně fungoval, je potřebné získávat, shromažďovat a vyhodnocovat údaje o jeho dosavadním průběhu. Bohužel tyto informace, nejsou zcela kompletní, ale přece jen nějaké existují – získané od zdravotních pojišťoven, gastroenterologů, praktických lékařů nebo Národního onkologického registru.

4.1 Zapojení do screeningu

Významná data o průběhu screeningu se podařilo získat od Všeobecné zdravotní pojišťovny, která pokrývá asi 70% populace (cca 1,75 milionu osob z cílové skupiny nad padesát let věku) a která má zároveň uzavřené smlouvy přibližně s 90% praktických lékařů. Podle údajů z let 2001/2002 (tedy poměrně krátce po zahájení programu) použilo alespoň jeden TOKS 97% praktických lékařů. Pouze 20% lékařů však v tomto období získalo bonifikaci od pojišťovny, která je vázaná na otestování nejméně 20% osob nad 50 let v jejich registru. V tomto dvouletém období bylo provedeno celkem přibližně 400 000 testů (dle údajů z VZP a ostatních pojišťoven), což znamená pokrytí cílové populace z necelých 20% (4,7). Nárůst počtu provedených TOKS testů mezi lety 2000-2005 u pojištěnců VZP ukazuje tabulka 2. Pozoruhodný je zejména rychlý vzestup v prvních dvou letech.

Tab.2 pojištěnci VZP – celkový počet provedených G-TOKS, 2000-2005

rok	2000	2001	2002	2003	2004	2005
počet G-TOKS	13 716	139 575	188 971	207 636	232 930	239 795

zdroj (4)

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP organizuje od spuštění programu svůj vlastní monitoring, ve vybraných praxích, vyhodnocující pozitivitu a návratnost testů, ochotu pacientů podstupovat další diagnostický program a další parametry. Z jejich šetření v roce 2002 vyplynulo, že návratnost testů (do 3 měsíců) byla 80-90%. Pozitivita se pohybovala na 4,6%. 10% TOKS pozitivních pacientů odmítlo následnou kolonoskopii. Počet testů, které bylo

nutné provést pro odhalení jednoho karcinomu, byl 343 (v Pražském projektu 299, v jiných, zahraničních studiích bylo toto číslo obvykle vyšší). Pozornost v tomto souboru vzbudila především poměrně vysoká pozitivita TOKS, kterou autoři přisuzovali jednak nezkušenosti lékařů a sester s odečítáním testu a jednak používáním testu i u symptomatických pacientů jako diagnostického nástroje, případně pro posílení indikace ke kolonoskopii. Tyto postupy jsou však v přímém rozporu se základní filosofií screeningu a rozhodně by měly být omezeny, protože program je určen zásadně pro bezpříznakové pacienty, kteří nejsou zařazeni do žádného z ostatních dispenzárních programů kolorektálního karcinomu (7).

Přímá data se podařilo získat z jednotlivých endoskopických pracovišť prostřednictvím regionálních koordinátorů, k dispozici jsou údaje za rok 2005, kde je možné porovnat poměr zákroků indikovaných z důvodu positivity TOKS ke všem provedeným vyšetřením. Ze všech kolonoskopií jich bylo provedeno 10% z indikace pozitivního TOKS a každý šestý karcinom byl odhalen právě díky testu na okultní krvácení (4, viz tabulka 3).

Tab.3: Přímá data screeningu KRCA v r.2005

	celkem	pro TOKS+	pro TOKS+ (%)
kolonoskopie	139 926	14 885	10,6
KRCA	5 707	951	16,7
polypy (n)	46 304	6 272	13,5
pacienti s polypy	26 365	4 682	17,8
endoskopická polypektomie	34 842	5 572	16,0

zdroj (4)

V posledních letech byl také zahájen provoz on-line registru KRCA, o němž byl zmínka již výše. Data získaná z této databáze pro roky 2006 a 2007 jsou zajímavá, ale rozhodně ne kompletní (Příloha 4). Zařazených subjektů je totiž 5 380, respektive 5 249, což by oproti roku 2005 bylo pokles o téměř dvě třetiny vyšetřených pro pozitivní TOKS. Tato nesrovnalost se pravděpodobně dá

vysvětlit zpožděním v zařazování pacientů do této databáze, které část gastroenterologů nabrala, případně komplikacemi technického rázu při zacházení s registrem. Až se podaří tyto problémy vyřešit, bude Registr KRCA nepochybně cenným zdrojem informací, jistě nejen ohledně skladby odstraněných polypů i diagnostikovaných karcinomů.

4.2 Změny v epidemiologii KRCA

Kolorektální karcinom se v České republice dlouhodobě pohybuje mezi třemi nejčastějšími nádory u mužů i u žen. Jak již bylo uvedeno výše, naše země zaujímá přední pozici ve světě v incidenci i mortalitě tohoto zhoubného onemocnění (18). Navíc obě tyto hodnoty podle údajů Národního onkologického registru, zaznamenávaných od r.1977, soustavně vzrůstaly, mortalita naštěstí o něco pomaleji než incidence, u níž byl nárůst meziročně v průměru o 5,2%. Jen mezi lety 1990-2000 vzrostl počet případů, ročně zjištěných, téměř přesně o dva tisíce.

Použila jsem online databázi Národního onkologického registru, přístupnou na adrese <http://www.svod.cz>, kde se dá vyhledávat mnoho parametrů nádorových onemocnění a pracovat s údaji od r.1977 až do r. 2005. Zaměřila jsem se na vývoj incidence, mortality a výskytu klinických stádií jednak u celé populace a též u občanů starších padesáti let, na něž je screeningový program zaměřen (viz přílohy 5 a 6). U populace nad 50 let se podle statistik vyskytuje více než 90% všech kolorektálních karcinomů, z hlediska mortality na tuto chorobu tvoří tato skupina téměř 97% všech úmrtí.

Na zevrubnější hodnocení efektu screeningu na incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu je pravděpodobně ještě příliš brzy, vzhledem k dlouhé patogenezi tohoto onemocnění i k tomu, že rozsah zapojení cílové populace není zatím příliš vysoký. Ze statistik ale jasně vyplývá, že výskyt KRCA pokračoval v růstu až do r. 2002, kdy dosáhl svého vrcholu (u incidence je tento trend výraznější než u mortality). Mezi lety 2002-2005 pak dochází k mírnému poklesu v těchto hodnotách (viz příloha 5). V populaci obyvatel starších 50 let, na níž je

screeningový program zaměřen, je tento pokles o něco zřetelnější (příloha 6). Ještě o něco nejednoznačnější výsledky dostaneme, pokud budeme za výchozí hodnoty považovat ty z roku 2000 a porovnáme je s rokem 2005. V incidenci nám pak dokonce vyjde vzestup o více než 6%. Hodnoty porovnává tabulka 4.

Tab.4: Srovnání změn incidence a mortality KRCA mezi lety 2000 – 2005, celá populace a populace nad 50 let

	Celá populace		Populace nad 50 let	
	Incidence	Mortalita	Incidence	Mortalita
Údaje ze r.2000	73,36	44,17	211,65	129,85
Údaje za r.2002	79,94	45,67	223,56	130,61
Údaje za r.2005	77,86	42,62	208,68	116,99
změna hodnot (2000-5)	+ 4,50	- 1,55	- 2,97	-12,86
(%)	(+6,13%)	(- 3,52%)	(- 1,40%)	(- 9,89%)
změna hodnot (2002-5)	-2,08	-3,05	-14,88	-13,62
(%)	(- 2,6%)	(- 6,63%)	(- 6,64%)	(-10,40%)

[†] hodnoty incidence a mortality jsou vztahovány na 100 000 obyvatel

Dalo by se též předpokládat, že díky screeningovému programu by měl vzrůstat podíl časných stádií karcinomu oproti pokročilým formám. Tato domněnka se ale zatím nepotvrdila a zastoupení jednotlivých stádií se tímto směrem příliš nepohybuje (viz příloha 7).

4.3 Rezervy v dosavadním průběhu

Z předchozích výsledků se dá usuzovat, že zavedení screeningového programu sice nemá okamžité radikální dopady na problematiku KRCA v České republice, přesto se však již podařilo dosáhnout několika pozitivních výsledků.

Až tisíc karcinomů ročně je odhaleno u asymptomatických pacientů díky TOKS. Povedlo se zastavit hrozivý nárůst incidence a mortality, tyto hodnoty dokonce začaly mírně klesat. Poměrně úspěšně též funguje spolupráce mezi praktickými lékaři a gastroenterology. Stále ale je mnohé třeba dořešit a zlepšit.

Možná úskalí zvoleného screeningového programu jsou jednak na straně screeningové metody, ale též ve zdravotnickém systému jako takovém. Některá z nich se dařilo průběžně řešit, jiná ještě na řešení čekají. Na straně praktických lékařů to byly zejména chyby v indikaci testu na okultní krvácení a v jeho vyhodnocování, dlouhodobým problémem je také nedostatek prostoru na prevenci v práci praktika, kdy není čas vysvětlovat pacientům význam a důležitost preventivních programů. V souvislosti s tím bývají diskutovány bonitace poskytované např. Všeobecnou zdravotní pojišťovnou lékařům, kteří provedou screening u určitého procenta svých pacientů. Na jedné straně to může zvýšit účast v programu, na stranu druhou jsou však obavy z provádění TOKS i u pacientů, kteří nesplňují předpoklady pro screening.

Z hlediska zlepšení možnosti hodnocení efektivity programu a dalšího sledování jeho účastníků by bylo jistě vhodné zlepšit dostupnost dat o provedených vyšetřeních a pokud možno sjednotit dokumentaci vyšetřených pacientů, aby bylo možné dohledávat např. falešně negativní výsledky TOKS a další podstatné parametry. I na tomto problému se již pracuje (viz registr KRCA), i když zatím ochota lékařů k provádění další administrativy „navíc“ není pochopitelně příliš vysoká.

Jisté rezervy lze vidět i v informovanosti veřejnosti o problematice KRCA a možnostech screeningu, přestože proběhlo několik kampaní za velké podpory nadace Vize 97 (jedna z nich aktuálně běží na televizních obrazovkách). Je však třeba, aby propagace preventivních programů neprobíhala jen nárazově, ale byla soustavnější. Otázkou zůstává, o kolik může compliance ještě vzrůst, ze současných přibližně dvaceti procent, když se (jak bylo uvedeno výše) v sousedním Německu tyto hodnoty po třiceti letech screeningu příliš neliší.

Svá omezení má i používaná metoda TOKS, jak již bylo uvedeno v jedné z předchozích kapitol. Přestože je stále bezkonkurenčně nejlevnější (jednorázově), je to stále jen jedna z možných alternativ, jejichž možnosti se stále vyvíjejí a mění a proto je nutné je sledovat a vyhodnocovat jejich případné nasazení.

5. Alternativy aktuálního programu

Další možnosti screeningu, o kterých se v současné době diskutuje, lze v zásadě rozdělit do dvou skupin.

Jednou z možností je zachování dvoustupňového programu, jenž lépe odpovídá požadavkům WHO, kdy je úvodní guajakový test na okultní krvácení do stolice nahrazen jinou, senzitivnější metodou. Nejčastěji se hovoří o možnosti stanovení lidského hemoglobinu ve stolici imunochemickou metodou, což je již poměrně používaný postup. Jinou, méně ozkoušenou cestou je testování DNA epitelů uvolněných do stolice, kdy se hledá některá ze souboru mutací, o nichž je známo, že jsou přítomny v genetické informaci buněk karcinomu. Ostatní uvažované metody stanovení některých markerů v séru nebo ve stolici jsou zatím spíše jen v experimentální rovině.

Druhou alternativou je zavedení jednostupňového screeningu vysoce senzitivní metodou v delších intervalech – jedná se především o kolonoskopii jedenkrát za 10 let, případně jednou za život při dosažení určitého věku. Jako neinvazivní alternativa by se dalo v budoucnu uvažovat o virtuální kolografii pomocí CT či MR přístrojů s vysokým rozlišením. Nevýhodou této alternativy ve srovnání s kolonoskopií je to, že se jedná jen o diagnostickou metodu, navíc je zatížena vyšším počtem falešně pozitivních výsledků (5). Také radiační zátěž pacienta není zanedbatelná.

Stále také nebyla opuštěna myšlenka kombinace každoročního testování pomocí TOKS a flexibilní sigmoideoskopie v pětiletých intervalech, přestože kombinaci těchto metod část tumorů uniká (13).

Krom screeningu se některé průzkumy vedly i směrem k hledání účinné metody chemoprevence vzniku karcinomu. Tato cesta se zdála být nadějná, protože protinádorové účinky byly objeveny u celé řady látek: nesteroidní antirevmatika, vápník, mesalazin, hormonální substituce, statiny, některé antioxidanty apod. Bohužel u většiny z nich nežádoucí účinky dlouhodobého podávání převyšují výhody z protinádorového působení. Chemoprevence tak zůstává vyhrazena jen dvěma skupinám s vysokým rizikem: pro pacienty s familiární polypózou je to např. celecoxib a pro nemocné s Crohnovou chorobou či ulcerózní kolitidou mesalazin (který se ale i tak obvykle používá k léčbě těchto chorob). Pro širokou populaci tak zůstává zásadní role screeningu, případně doplněného o zvýšenou konzumaci vlákniny, stopových prvků a vitaminů (19, 20).

5.1 Imunochemické metody

Testy na zjištění okultního krvácení ve stolici, založené na detekci lidského hemoglobinu ve stolici, měly předčít klasický guajakový test, který vyžaduje některá dietní opatření a nemá příliš vysokou senzitivitu. Nejvíce zkušeností s tímto typem testu je v Japonsku, kde byl již počátkem 90. let zvolen jako screeningová metoda pro populační screening osob starších 40 let. Studie typu „case-control“, které byly po několika letech provedeny, ukazovaly na poměrně výrazný pokles mortality (60-70%) (11).

I v jiných státech proběhla řada studií, porovnávající efektivitu guajakového (G-TOKS) a imunochemického (I-TOKS) testu okultního krvácení, které došly k některým zajímavým závěrům. Ve dvou studiích (21, 22) vycházela u I-TOKS významně vyšší compliance, než u G-TOKS, pravděpodobně díky odběru pouze z jednoho vzorku stolice a (jen u italské studie) nepřítomnosti dietních restrikcí. Na druhou stranu odběr pouze z jednoho vzorku stolice býval jinými autory kritizován – za předpokladu, že adenomy i karcinomy krvácí intermitentně by mohlo dojít k „přehlédnutí“ některých nálezů. I proto byl v Japonsku používán odběr ze dvou vzorků. Ve studii čínských autorů byl

porovnáván G-TOKS a I-TOKS ve dvoudenním a třídenním algoritmu, kdy jako nejméně výhodnější vycházel dvoudenní program u I-TOKS, protože má nižší náklady než třídenní a přitom na rozdíl od G-TOKS nedochází při přechodu ze tří na dva dny k poklesu senzitivity (23).

Ve studii nizozemských autorů, která zahrnovala téměř 11 000 pacientů, vyšla I-TOKS sice signifikantně vyšší senzitivita, specifická však naopak byla horší (na rozdíl od čínských autorů, kteří se však významně lišili skladbou pacientů – většina byla symptomatická). Díky vyšší compliance vyšel vítězně imunochemický test. Autoři navíc upozorňují, že díky semikvantitativě I-TOKS lze nastavit cut-off na míru danému programu – podle kapacity pracovišť i podle předpokládaného výskytu nádoru v populaci.

Nevýhodou zůstává cena, jenž je oproti G-TOKS stále přibližně čtyřikrát až pětkrát vyšší (volně prodejné sety vycházejí přibližně na 150 Kč/ kus, oproti 33 Kč/kus u Haemocultu). Dříve byly také problémem rozdílné specifity protilátek, kdy některé sady reagovaly i se zvířecím hemoglobinem, dnes však výrobci obvykle garantují reaktivitu výlučně s lidskou krví.

5.2 Analýza DNA ve stolici

Jako alternativa testů zjišťujících okultní krvácení ve stolici probíhá již řadu let výzkum jiné neinvazivní metody, která by ve vzorku stolice zjišťovala v uvolněném epitelu ze sliznice tlustého střeva přítomnost některé z mutací, o nichž je známo, že se vyskytují u kolorektálního adenomu či karcinomu.

Studii na asymptomatické populaci, srovnávající DNA analýzu a TOKS, provedl například v r.2004 Imperiale et al. (24). Do panelu testovaných mutací zařadili 3 v genu K-ras, 10 v APC genu, 8 v genu pro p53, jeden z markerů nestability mikrosatelitů (zaviněné poruchou v mismatch-repair genech) a jeden marker prodloužení DNA. U všech zúčastněných byla provedena analýza DNA ve stolici, TOKS i kolonoskopie. Z výsledků vyplynula výrazně vyšší senzitivita analýzy DNA pro detekci karcinomů i adenomů oproti TOKS, přesto většina

novotvarů zjištěných kolonoskopicky zůstala neodhalena (viz tabulka 5). Specificita u obou neinvazivních metod byla srovnatelná (94,4 pro DNA, 95,2 pro TOKS).

Tab.5: Srovnání výsledků TOKS, DNA-analýzy a kolonoskopie u studie Imperiale et al (24)

	kolonoskopie	DNA	TOKS
detekované karcinomy	31	16 51,6%	4 12,9%
detekované karcinomy + adenomy s high- grade dysplazií	71	29 40,8%	10 14,1%
detekované pokročilé novotvary^x	418	76 18,2%	45 10,8%

^x... za pokročilé novotvary jsou považovány: tubulární adenomy > 1cm, vilózní polypy, high-grade dysplastické polypy a karcinomy
zdroj (24)

Autoři jiné studie (25), kteří porovnávali efektivitu a nákladnost screeningových programů pomocí počítačových modelů, však upozornili na zásadní nevýhodu těchto testů oproti TOKS, a to je vysoká cena (v USA se pohybuje mezi 350-900 USD, oproti 20 USD za TOKS). I při vyšší senzitivitě tak zůstává screening založený na analýze DNA ve stolici méně výhodný než TOKS. Kolonoskopii, jako primární screeningové metodě, by se vyrovnal jen pokud by vzrostla jeho senzitivita a zároveň by došlo k poklesu cenu na cca 200 USD.

Za další, dílčí nevýhody se považuje nutnost odebrat větší množství stolice (min. 30g) a poté vzorek uchovávat v chladu (a co nejdříve zamrazit). Z hlediska screeningu také není příznivá nižší citlivost testu pro méně pokročilé léze (24). Naopak, výhodou je skutečnost, že do panelu detekovaných mutací lze průběžně zařazovat další druhy a tím zvyšovat možnost záchytu tumorů. Nebo též, podobně jako u I-TOKS, nepřítomnost dietních restrikcí před odběrem vzorku.

Je to však především vysoká cena, která brání dalšímu rozšíření analýzy mutací DNA ve stolici v rámci screeningových programů, i přes poměrně nadějnou senzitivitu této metody.

5.3 Kolonoskopie

Kolonoskopie je metoda, o níž se v souvislosti se změnami ve screeningu hovořilo nejčastěji. Zejména pro to, že z dosud dostupných metod má díky přehlédnutí celého tlustého střeva nejvyšší senzitivitu (více než 90%) i vysokou specifitu. Navíc se jedná o metodu nejen diagnostickou, ale i terapeutickou, kdy je možno v rámci vyšetření provést i snesení polypů a odběr bioptického materiálu. Není tedy potřeba pacienta zatěžovat dalšími vyšetřeními. Další z výhod by mohly být výrazně delší časové intervaly, ve kterých je vyšetření potřeba opakovat – uvažované modely jsou buď jedna kolonoskopie „za život“ (ve věku 55 – 65 let), nebo opakování vyšetření v desetiletém intervalu.

Odpůrci kolonoskopie jako jediné screeningové metody však disponují mnoha argumenty proti, které se neúplně daří vyvracet (26).

Jedním z nich je neexistence rozsáhlejší randomizované studie, která by prokázala příznivý efekt této screeningové metody na incidenci a mortalitu KRCA. Někteří autoři však považují za dostatečný důkaz fakt, že časná detekce karcinomu zlepšuje přežití spojený s důkazy o vysoké senzitivě kolonoskopie.

Dalším minusem jsou rizika komplikací způsobených při vyšetření, které by velká část vyšetřené populace podstupovala zcela „zbytečně“. Otázka je, zda

považovat za neúnosně velké riziko závažnější komplikace u jednoho pacienta z tisíce.

Neznámou je případná compliance populace, protože toto endoskopické vyšetření je o mnoho nepříjemnější a náročnější než odběr vzorku stolice. Na druhou stranu by vyšší účasti v programu mohly nahrávat delší intervaly mezi vyšetřeními.

Poměrně závažným argumentem proti je nedostatek vybavených pracovišť a zejména zkušených specialistů, protože na zkušenostech lékaře z velké části závisí výsledek tohoto typu screeningu. U nezkušených endoskopistů hrozí větší výskyt komplikací, vyšší míra neúplných vyšetření a také víc přehlédnutých lézí.

K odmítnutí kolonoskopie by také mohly vést ekonomické pohyby – vyšetření je o několik řádů dražší, než jednoduchý TOKS. I když při srovnání se západními státy a zejména s USA je třeba počítat s odlišnými podmínkami v ČR. Ve Spojených státech je cena kolonoskopie uváděna (v závislosti na autorovi) mezi 400 – 1800 USD, zatímco u nás se za vyšetření provedené stejným typem přístroje proplácí mezi 1500 Kč (platba od pojišťovny) až po 3700 Kč (při kolonoskopii provedené na soukromé klinice), v dolarech tedy přibližně v rozmezí 75 – 185 USD.

U nás i ve světě proběhlo několik studií provedených pomocí počítačových modelů, kdy byla kolonoskopie porovnávána s jinými programy screeningu, a to jak z hlediska vlivu na incidenci a mortalitu karcinomu, ale i vzhledem k ekonomické výhodnosti jednotlivých metod. V české studii z roku 2006 na modelové populaci 100 000 jedinců (Wohl et al (27)) nejvíc snížil mortalitu program dvou kolonoskopií za život, jako nejlevnější metoda poměrně překvapivě vyšla jedna kolonoskopie (viz tabulka 6).

Tab.6: Výsledky různých screeningových programů KRCA podle Markovova modelu

Program	pokles mortality o	počet polypektomií/kolonoskopií	cena (miliony Kč)
----------------	---------------------------	--	--------------------------

jedna kolonoskopie	33,5%	18 665 / 118 664	93,8
dvě kolonoskopie	42,5%	27 609 / 201 668	155,0
TOKS	27%	25 473/ 56 531	117,5

zdroj (27)

Podobným modelováním se zabýval i Vijan et al. (14), který ale navíc zohledňoval různé míry compliance v populaci. Opět vyšla vítězně kolonoskopie, byť za určitých omezených podmínek může mít vyšší efektivitu program kombinující každoročně TOKS a jednou za pět let sigmoideoskopii. Těmito podmínkami jsou: extrémně vysoká cena kolonoskopie spojená s vysokou compliance a rychlejším růstem nádorů. Za jiných okolností je kombinace TOKS a sigmoideoskopie nevýhodná nižší senzitivitou pro proximálně uložené polypy a vyšší cenou (12). Navíc podle tvůrců studie je kolonoskopický screening přijatelně účinný i při nižší compliance (na hodnotách obvyklých v probíhajících programech), na rozdíl od programů založených na TOKS, kdy efektivita při nižší účasti poměrně výrazně klesá.

Závěr

Screening kolorektálního karcinomu se podařilo v České republice zavést v červenci roku 2000, a to v podobě testování stolice na okultní krvácení ve dvouletých intervalech, v případě positivity následované kolonoskopickým vyšetřením. Během následujících pěti let se počet ročně provedených TOKS ustálil přibližně na 240 000, což odhadem zahrnuje čtvrtinu cílové populace. Podařilo se tedy dosáhnout vyšší compliance, než které dosahuje obdobný program v Německu (kde však probíhá déle než 30 let). Z epidemiologického hlediska až do roku 2002 nadále stoupala incidence i mortalita kolorektálního karcinomu, pak ale obě hodnoty začaly mírně klesat. Výsledkem je pokles mortality o necelých deset procent (v rozmezí let 2000-2005) v cílové populaci nad 50 let věku, což jistě není zanedbatelné číslo. V roce 2005 bylo odhaleno díky TOKS u asymptomatických pacientů téměř 1000 karcinomů. Svůj úkol tedy screening více méně plní.

Otázkou je, zda se spokojit s programem založeným na TOKS, který přes své nesporné výhody (na prvním místě nízkou cenu), má i velká omezení, především co se senzitivity týče. Zejména když se v posledních letech prosazují do praxe i jiné screeningové metody. Z jedné strany to jsou citlivější postupy detekující krev či mutace DNA ve vzorku stolice, jejichž nevýhodou je zatím vysoká cena, zastiňující jejich lepší senzitivitu. Nejnadějněji se tak jeví kolonoskopie, jako metoda, která je sice dražší, ale na druhou stranu vysoce senzitivní a umožňující několikanásobně nižší frekvenci vyšetření. I přes některé protiargumenty je screening založený na kolonoskopii v různých režimech (jedenkrát za 10 let, jedenkrát nebo dvakrát „za život“) doporučována mnohými studii pro nejvýraznější snížení mortality KRCA a zároveň i pro výhodný poměr náklady – užitek.

Ostatně změny se v českém screeningovém programu chystají již od 1.1. 2009, kdy se na základě dohody mezi Českou gastroenterologickou společností, praktickými lékaři, VZP a Ministerstvem zdravotnictví mění algoritmus screeningu takto: Mezi 50 a 55 lety má pacient nárok na vyšetření klasickým

TOKS jedenkrát za rok. Po 55. roce věku si pak může vybrat, zda zvolí TOKS jedenkrát za dva roky, nebo kolonoskopii opakovanou po deseti letech (29).

Podle mého názoru je to v současné době krok správným směrem, ke zkvalitnění péče o ohroženou část naší populace. Této změně nahrává prozatím stále relativně nízká cena práce lékaře (a zdravotnického personálu obecně) v ČR, která drží ceny kolonoskopií ve srovnání se západoevropskými státy na nízké, podhodnocené úrovni. Můžeme očekávat, že tato situace se do budoucna bude měnit a ceny endoskopických vyšetření porostou. Pak by bylo nutné přehodnotit ekonomickou výhodnost jednotlivých screeningových metod. Mohly by se tak do popředí zájmu opět dostat postupy založené na senzitivnějším vyšetření ze stolice. Je tedy nadále nezbytné sledovat vývoj screeningových metod, protože žádná z nyní dostupných není ideální, a následně screeningový program přizpůsobovat na míru epidemiologické i ekonomické situaci v dané zemi.

Souhrn

Karcinom tlustého střeva a konečníku je v naší populaci jedním z nejčastějších zhoubných onemocnění jak u mužů, tak u žen. Navíc Česká republika patří v incidenci i mortalitě této choroby na přední místa v celosvětovém měřítku. Rozlišujeme sporadickou (častější) a familiární formu KRCA. U většiny případů této multifaktoriální nemoci se předpokládá postupný mnoholetý vývoj přes stadium adenomového polypu. Většina nádorů je bohužel objevena až díky pozdním symptomům, kdy prognóza není příliš příznivá, oproti časným stadiím. Dlouholetý vývoj a dobrá léčitelnost lokalizovaných stadií vytváří dobré podmínky pro screeningový program. Již od r.1971 byl zkoumán především screening založený na testu okultního krvácení ve stolici. Princip testu je detekce pseudoperoxidázové aktivity hemoglobinu ve vzorku. Efekt metody na snížení incidence a mortality byl prokázán rozsáhlými studiiemi v zahraničí i v ČR (a bývalém Československu) během 80. a 90. let. Screeningový program byl u nás zahájen v červenci 2000, s použitím TOKS ve dvouletých intervalech. Screening za první roky fungování vedl k mírnému poklesu mortality v cílové skupině, programu se účastní přibližně čtvrtina cílové populace. Přesto je třeba stále uvažovat o potenciálně lepších metodách (zejména z hlediska senzitivity). Ze spektra možností (zahrnujícího i nové, senzitivnější metody testování stolice), se jeví nejnadějněji kolonoskopie v delších časových intervalech, která se zdá být jak efektivní, tak i dostatečně ekonomickou metodou. Kolonoskopie se od příštího roku stává volitelnou součástí českého screeningového programu.

Summary

Colorectal carcinoma is in our population one of the most frequent oncological diseases, both in women and men. Furthermore, Czech Republic has one of the highest incidence and mortality of all the world. We distinguish sporadic and familiar form of CRCA. In most of the cases of this multifactorial disease we presume development that lasts several years, including a stage of adenomatous polyp. The majority of tumours is revealed thanks to late symptoms, when the prognosis is not much optimistic, in comparison with early stages. Slow development and good curability of localised stages create good conditions for screening programme. Since 1971 was tested especially screening based on faecal occult blood testing. The base of the test is a detection of peroxidase activity of haemoglobine in specimen. Impact of the method on decrease in incidence and mortality was proved by major prospective studies, both in Czech Republic (former Czechoslovakia) and abroad during 80s and 90s. Screening programme was started in our country in July 2000, using FOBT in two-years intervals. The programme led to moderate decrease in mortality in the target group, between years 2000 and 2005. About one fourth of the target population participates in the programme. After all is still necessary to think about potentially better methods, especially with higher sensitivity. Out of the range of possibilities (including new methods of more sensitive stool testing), seems most hopeful colonoscopy in less frequent intervals, which proved to be both effective and economic. Beginning in January 2009, colonoscopy becomes an optional part of czech screening programme.

Seznam použité literatury

- 1: Frič, P., Zavoral, M. Screening sporadického kolorektálního karcinomu – významný preventivní program. *Practicus*, 2006, r. 5, č.8, s.374
2. Vokurka, M. et al. *Velký lékařský slovník*. 4.vydání. Praha : Maxdorf, 2004, s.965, ISBN 80-7345-037-2
3. Wilson, J.M.G., Jungner, G. Principles and Practice of Screening for Disease. *WHO Chronicle 1968*, vol. 22, no. 11, p. 473 (citace 10.10. 2008), dostupné na http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf
4. Frič, P., Zavoral, M., Seifert, B. et al. Screening sporadického kolorektálního karcinomu v České republice. *Medicína pro praxi*. 2007, r.4, č.9, s.343-345
5. Zavoral, M., Závada, F., Frič, P. Český národní program sekundární prevence kolorektálního karcinomu. *Česko-slovenská gastroenterologie a hepatologie*. 2005, r.59, č.1, s.7-10
6. Greigor, D.H. Occult blood testing for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Cancer*, 1971, vol. 28, p. 131-134
7. Seifert, B. Depistáž kolorektálního karcinomu – naplňuje naše očekávání? *Sanquis*, 2003, č. 30, s.24-28
8. Hardcastle, J.D. et al. Randomised control trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996, vol. 348, p.1472-1477
9. Kronborg, O. et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet*, 1996, vol. 348, s.1467-1471
10. Mandel, J.S. et al. The effect of fecal occult blood screening on the incidence of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol. 343, no. 22, s.1603-1607
11. Jablonská, M. *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*. 1.vydání. Praha : Grada, 2000, s. 456, ISBN 80-7169-777-X
12. Lieberman, D.A. et al: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol. 343, no.3, p. 162-168
13. Lieberman, D.A., Weiss, D.G.: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *The New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 345, no.8, p.555-560

14. Vijan, S. et al.: Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness and compliance. *The American Journal of Medicine*, 2001, vol. 111, p.593-601
15. Frič, P. et al: An adapted program of colorectal cancer screening – 7-years experience and cost-benefit analysis. *Hepato-Gastroenterology*, 1994, vol. 41, p.413-416
16. Frič, P. et al: Screening kolorektálního karcinomu v současném systému zdravotní péče (Pražský projekt). *Endoskopie*, 1999, 8, č.3, s.39-45
17. Frič, P. Screening kolorektálního karcinomu testováním na okultní krev ve stolici – zkušenosti v České republice. In *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*, Praha : Grada, 2000, s. 375-381, ISBN 80-7169-777-X
18. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online] 4.1.2008, [cit. 15.10.2008] dostupné na <http://www.svod.cz>
19. Bortlík, M. Chemoprevence, nebo screening kolorektálního karcinomu? *Endoskopie*, 2007, 16, č.2, s.31-37
20. Jaenne, P.A., Mayer, R.J. Chemoprevention of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol.342, no. 26, p.1960-1966
21. Van Rossum, L.G. et al. Random comparison of Guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*, 2008, vol.135, no.1, p.82-90
22. Federici, A. et al. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *Journal of Medical Screening*, 2005, vol.12, no.2, p.83-88
23. Li, S. et al. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: Results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *International Journal of Cancer*, 2006, vol.118, p. 3078-3083
24. Imperiale, T.F. et al.. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *The New England Journal of Medicine*, 2004, vol.351, no. 26, p. 2704-2714
25. Song, K. et al. Fecal DNA testing compared with conventional colorectal cancer screening methods: A decision analysis. *Gastroenterology*, 2004, vol.126, no.5, p. 1270-1279
26. Detsky, A.S.: Screening for colon cancer – can we afford colonoscopy? *The New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 345, no. 8, p.607-608

27. Wohl, P. et al.. Srovnání různých screeningových programů kolorektálního karcinomu v české populaci Markovovým počítačovým modelem. *Česká a slovenská gastroenterologie a hepatologie*, 2006, 60, č. 2, s.77-82
28. Klener P. et al. *Klinická onkologie*. 1.vydání. Praha : Galén, 2002, 686 s., ISBN 80-7262-151-3
29. Návrh: Doporučený standard při poskytování a vykazování výkonů screeningu nádorů kolorekta v ČR. *Practicus*, 2008, č.6, s.6-8

Seznam tabulek

Tab.č.1: WHO kritéria pro screening	9
Tab.č.2: Pojištěnci VZP – celkový počet provedených TOKS	18
Tab.č.3: Přímá data screeningu KRCA v r. 2005	19
Tab.č.4: Srovnání změn incidence a mortality KRCA mezi lety 2000-2005, celá populace a populace nad 50 let	21
Tab.č.5: Srovnání výsledků TOKS, DNA analýzy a kolonoskopie u studie Imperiale et al	26
Tab.č.6: Výsledky různých screeningových programů KRCA podle Markovova modelu	28

Seznam příloh

Příloha č. 1: klasifikace KRCA

Příloha č.2: Porovnání výsledků Českého screeningového programu a Pražského projektu

Příloha č.3: Formulář vyšetření pro Registr CRCA

Příloha č.4: Zpráva o sběru dat prostřednictvím elektronického registru. Vyšetření provedená v letech 2006 a 2007.

Příloha č.5: Vybrané epidemiologické parametry KRCA (celá populace)

Příloha č.6: Vybrané epidemiologické parametry KRCA (populace nad 50 let věku)

Příloha č.7: Zastoupení klinických stádií KRCA

Přílohy

Příloha č. 1: klasifikace KRCA

Tab.1.1: Dukesova klasifikace (upravená Turnbullem)

stadium karcinomu	hloubka invaze
A	sliznice
B1	invaze do muscularis propria, ne v celé tloušťce, uzliny nezasaženy
B2	prostup muscularis propria v celé tloušťce, uzliny nezasaženy
C1	invaze do m. propria, ne v celé tloušťce, uzliny infiltrovány
C2	prostup m. propria v celé tloušťce, uzliny infiltrovány
D	vzdálené metastázy

Tab.1.2: TNM klasifikace

pt	mikroskopický popis hloubky primárního nádoru
pTx	nádor nemůže být vyloučen
pTo	žádný primární nádor/nenalezen
pTis	in situ karcinom (jen v mukóze)
pT1	invaze přes m. mucosae do submukózy
pT2	invaze do m. propria bez infiltrace celé tloušťky
pT3	invaze nádoru do subserózy nebo do perikolické / perirektální tkáně
pT4	nádor prorůstá do dalších orgánů / struktur, nebo na visc. peritoneum
pN	mikroskopický stav regionálních lymfatických uzlin
pNx	malé množství tkáně
pNo	bez metastáz v uzlinách
pN1	metastázy v 1-3 perikolických / perirektálních uzlinách
pN2	metastázy ve 4 a více uzlinách
pN3	metastázy v uzlinách podél velkých cév (nebo v uzlinách

	označených chirurgem)
pM	vzdálené metastázy po definitivní regionální léčbě
pMx	nelze vyloučit
pMo	vzdálené metastázy nenalezeny
pM1	histologicky prokázané vzdálené metastázy

Tab.1.3: Korelace mezi klasifikací dle Dukese, TNM klasifikací a stádii dle UICC (Union Internationale Contre le Cancer)

UICC stadium	TNM klasifikace			Dukes
0	Tis	N0	M0	
I	T1 T2	N0	M0	A
II	T3 T4	N0	M0	B
III	Tx	N1-3	M0	C
IV	Tx	Nx	M1	D

zdroj: Holubec L. jr., Holubec L. sr., Pikner R. Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu. In *Kolorektální karcinom: Současné možnosti diagnostiky a léčby*. Praha : Grada. 2004. s.31-33. ISBN 80-247-0636-9

Příloha č.2: Porovnání výsledků Českého screeningového programu a Pražského projektu

Tab.2.1 Srovnání návratnosti TOKS a jeho pozitivitu

	ČSP		PP	
	n	%	n	%
rozdáno	109 213		12 265	
vráceno	90 763	83,1	11 265	89,4
TOKS-poz.	2 659	2,9	442	3,9

Tab.2.2 Srovnání četnosti TOKS-poz. probandů, kteří absolvovali kolonoskopii

	ČSP		PP	
	n	%	n	%
TOKS-poz.	2 659		442	
kolonoskopie	2 372	89,2	304	68,8

Tab.2.3 Četnost hlavních nálezů u TOKS-poz. probandů

	ČSP (%)	PP (%)
karcinom	13,1	8,6
polyp (počet)	28,7	33,9
polyp (osob)	22,2	27,6
jiný zdroj krvácení	39,2	52,3
normální nález	12,8	11,5

Tab.2.4 Incidence kolorektálního karcinomu a polypů na 1000 TOKS

	ČSP	PP
karcinom	3,8	2,3
polyp (n)	8,4	9,1
polyp (osob)	7,1	7,5

zdroj: Frič, P.: Screening kolorektálního karcinomu testováním na okultní krev ve stolici – zkušenosti v České republice. In *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*, Praha : Grada, 2000, s. 375-381, ISBN 80-7169-777-X

Příloha č.3: Formulář vyšetření pro Registr CRCA

verze 1.6, 4.4.2007

Formulář screeningového kolonoskopického vyšetření

INFORMACE O SUBJEKTU					
Pohlaví <input type="checkbox"/> muž <input type="checkbox"/> žena			Zdravotní pojišťovna		
Datum narození			Rodné číslo		
Trvalé bydliště obec, okres:				PSČ	

TEST NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ VE STOLICI					
Datum provedení			měsíc		rok
Lékař			IČZ ordinace		

KOLONOSKOPIE					
Datum		IČZ ordinace		Kolonoskopie	
Lékař				<input type="checkbox"/> úplná <input type="checkbox"/> neúplná	
Počet nalezených polypů		Komplikace kolonoskopie		<input type="checkbox"/> perforace	
Počet odstraněných polypů		Komplikace polypektomie		<input type="checkbox"/> perforace <input type="checkbox"/> krvácení	
Výsledek vyšetření					
<input type="checkbox"/> normální nález		<input type="checkbox"/> adenomový polyp		<input type="checkbox"/> karcinom	
<input type="checkbox"/> hyperplastický polyp		<input type="checkbox"/> zánětlivý polyp		<input type="checkbox"/> hamartom	
				<input type="checkbox"/> smíšený polyp	
				<input type="checkbox"/> jiný polyp	
				<input type="checkbox"/> jiná patologie	

ODSTRANĚNÉ ADENOMOVÉ POLYPY					
Velikost polypu	Histologie	Dysplazie	Lokalizace ¹	Pracoviště ²	
do 10 mm nad 10 mm					
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> tubulární <input type="checkbox"/> tubulovilózní <input type="checkbox"/> vilózní	<input type="checkbox"/> mírná <input type="checkbox"/> střední <input type="checkbox"/> těžká			

KARCINOMY					
Preoperační staging	Metastázy	Postoperační staging	Histologický typ nádoru		Lokalizace ¹
	RTG plic - CT břicha		kód	popis	
T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg.	pT <input type="checkbox"/> pN <input type="checkbox"/> pM <input type="checkbox"/>			
T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg.	pT <input type="checkbox"/> pN <input type="checkbox"/> pM <input type="checkbox"/>			
T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg.	pT <input type="checkbox"/> pN <input type="checkbox"/> pM <input type="checkbox"/>			
T <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg. <input type="checkbox"/> poz. <input type="checkbox"/> neg.	pT <input type="checkbox"/> pN <input type="checkbox"/> pM <input type="checkbox"/>			

¹ Lokalizace: 1: konečník, 2: esová klička, 3: sestupný tračník, 4: příčný tračník, 5: vzestupný tračník, 6: caecum
² Pracoviště, které provedlo polypektomii: 1: stejné pracoviště, které diagnostikovalo polyp, 2: jiné pracoviště

zdroj: CRF: Formulář screeningového kolonoskopického vyšetření [online] 4.4.2007 [cit. 12.10.2008] Dostupné z <http://crca.registry.cz>

**Příloha č.4: Zpráva o sběru dat prostřednictvím elektronického registru.
Vyšetření provedená v letech 2006 a 2007.**

	2006	2007
Pracoviště s vytvořeným přístupovým účtem	206	207
Pracoviště s alespoň jedním založeným subjektem	155	165
Založené subjekty	5380	5249
Subjekty s nalezenými polypy	2143 (39,8%)	2109 (40,2%)
Subjekty s odstraněnými polypy	2052 (38,1%)	2010 (38,3%)
Subjekty s diagnostikovanými adenomovými polypy	1582 (29,4%)	1455 (27,7%)
Subjekty s podrobnými údaji o odstraněných adenomových polypech	1558 (29%)	1429 (27,2%)
Subjekty s nalezeným KRCA	323 (6%)	302 (5,8%)
Subjekty s podrobnými údaji o KRCA	299 (5,6%)	270 (5,1%)

zdroj: Zpráva o sběru dat za rok 2006, 2007 [online] 26.3.2008 [cit. 15.10.2008]
Dostupné z <http://crca.registry.cz>

Příloha č.5: Vybrané epidemiologické parametry KRCA (celá populace)

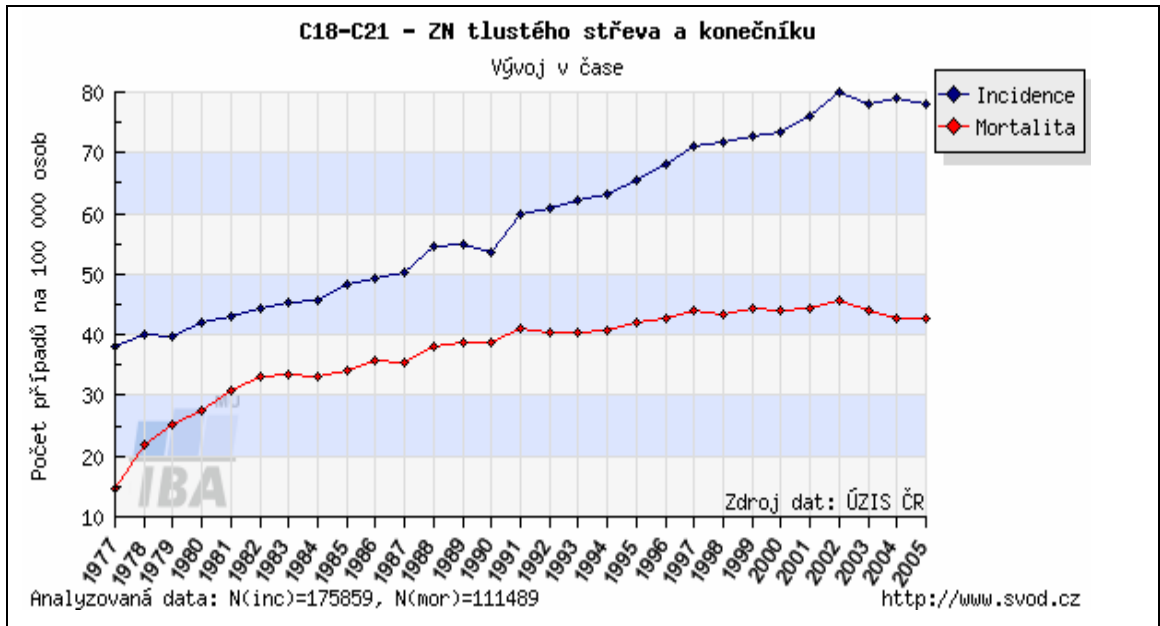
Tab.5.1: ZN tlustého střeva a konečníku, počet případů na 100 000 osob, časový vývoj

Rok	1977	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Incidence	37.95	41.88	48.19	53.42	59.96	60.88	62.31	63.04	65.51	68.04
Mortalita	14.56	27.51	34.16	38.7	40.89	40.37	40.36	40.6	41.87	42.56
Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Incidence	71.14	71.79	72.81	73.36	76.02	79.94	78.14	79.12	77.86	
Mortalita	44.01	43.5	44.23	44.17	44.49	45.67	43.98	42.69	42.62	

Tab. 5.2: ZN tlustého střeva a konečníku, počet případů, časový vývoj

Rok	1977	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Incidence	3877	4329	4983	5537	6183	6286	6439	6514	6762	7014
Mortalita	1487	2843	3532	4011	4217	4168	4171	4195	4322	4388
Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Incidence	7327	7387	7483	7536	7759	8156	7979	8087	7982	
Mortalita	4533	4476	4546	4537	4541	4660	4491	4363	4369	

Graf 5.1: ZN tlustého střeva konečníku – vývoj v čase



zdroj: Incidence a mortalita ZN tlustého střeva a konečníku [online] 4.1.2008

[citace 15.10.2008] dostupné z <http://www.svod.cz>

Příloha č.6: Vybrané epidemiologické parametry KRCA (populace nad 50 let věku)

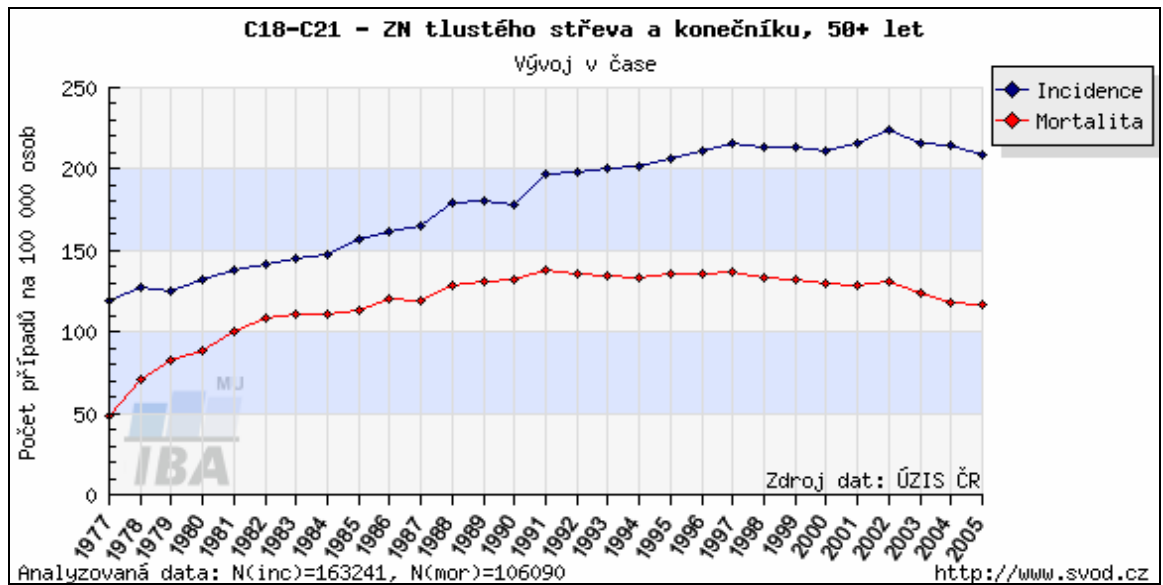
Tab.6.1: ZN tlustého střeva a konečníku u osob starších 50 let, počet případů na 100 000 osob, časový vývoj

Rok	1977	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Incidence	119.6	131.9	156.9	177.8	197.3	198.6	200.4	202.1	206.2	210.6
Mortalita	47.9	88.9	113.2	131.9	138.6	135.3	133.9	133.1	136.0	135.8
Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Incidence	215.9	213.4	213.2	211.7	215.7	223.6	215.7	214.7	208.7	
Mortalita	137.2	133.0	132.6	129.9	129.0	130.6	124.1	119.0	117.0	

Tab. 6.2: ZN tlustého střeva a konečníku u osob starších 50 let, počet případů, časový vývoj

Rok	1977	1980	1985	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Incidence	3552	3944	4603	5122	5706	5784	5908	6038	6228	6501
Mortalita	1422	2657	3321	3798	4007	3941	3949	3977	4107	4190
Rok	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Incidence	6816	6879	6998	7082	7311	7713	7556	7641	7538	
Mortalita	4332	4286	4350	4345	4373	4506	4349	4217	4226	

Graf 6.1: ZN tlustého střeva konečníku u osob starších 50 let – vývoj v čase



zdroj: Incidence a mortalita ZN tlustého střeva a konečníku [online] 4.1.2008

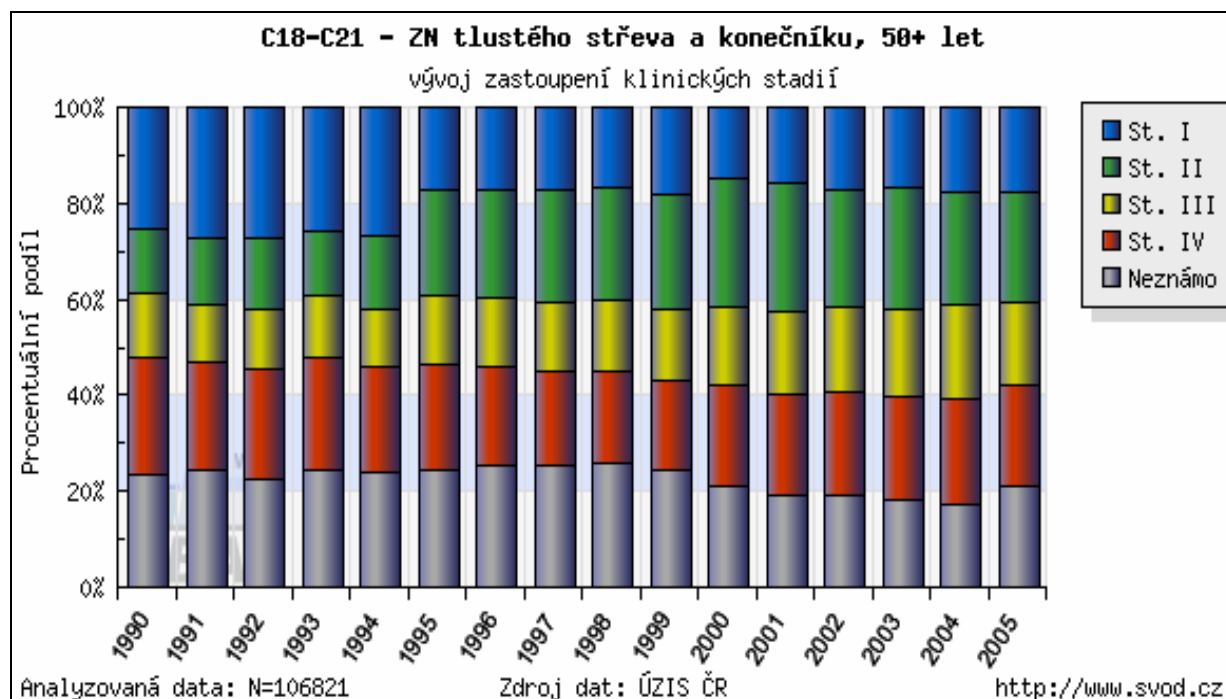
[citace 15.10.2008] dostupné z <http://www.svod.cz>

Příloha č.7: Zastoupení klinických stádií KRCA

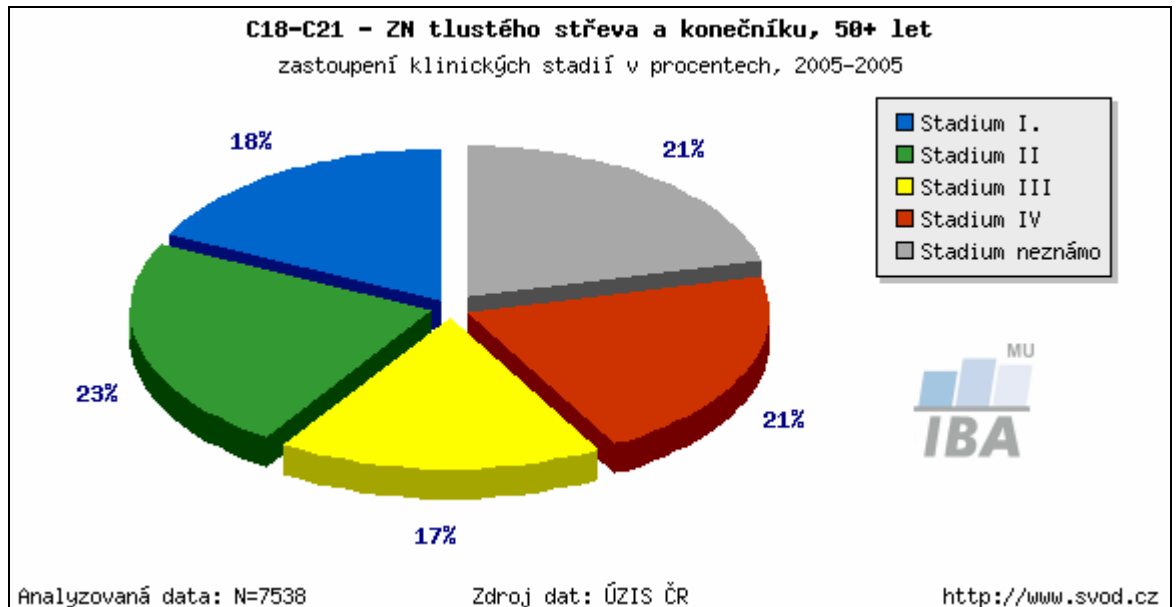
Tabulka 7.1: ZN tlustého střeva konečniku u osob starších 50 let – vývoj zastoupení klinických stádií

Rok	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Stadium I (%)	25.5	27.1	27.2	25.7	26.8	17.3	17.3	17.4
Stadium II (%)	13.3	14	15	13.8	15.1	22.1	22.5	23.5
Stadium III (%)	13.1	11.9	12.5	12.9	12.2	14.4	14.2	14.1
Stadium IV (%)	24.4	22.9	22.7	23.3	22	21.7	20.7	19.8
Stadium neznámo (%)	23.6	24.2	22.7	24.4	23.9	24.5	25.4	25.2
Rok	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Stadium I (%)	16.7	18	15	15.9	17.4	16.9	17.7	17.7
Stadium II (%)	23.5	24.1	26.5	26.4	24.3	25	23.6	23
Stadium III (%)	14.7	14.8	16.4	17.6	17.7	18.4	19.6	17.4
Stadium IV (%)	19.4	18.6	21.2	21	21.5	21.7	21.8	20.7
Stadium neznámo (%)	25.7	24.5	20.9	19	19.1	18	17.2	21.2

Graf 7.1: ZN tlustého střeva konečniku u osob starších 50 let – vývoj zastoupení klinických stádií



Graf 7.2: ZN tlustého střeva konečniku u osob starších 50 let – zastoupení klinických stadií, údaje z r. 2005



zdroj: Klinická stadia u ZN tlustého střeva a konečniku [online] 4.1.2008 [citace 15.10.2008] dostupné z <http://www.svod.cz>