



**UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Ústav / klinika:

Ordinace praktického lékaře pro dospělé

Šárka Havlíková

**Výtěžnost preventivních prohlídek
v ordinaci praktického lékaře pro dospělé
ve smyslu prevence kolorektálního
karcinomu**

*Yield of preventive examinations in the office of
general practitioner in the meaning prevention of
colorectal carcinoma*

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Šárka Havlíková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Magisterský studijní obor: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Helena Hovorová**

Pracoviště vedoucího práce: **Ordinace praktického lékaře,
Majerského 2036, Praha 4**

Datum a rok obhajoby: 1.2. 2007

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 12.ledna 2007

Šárka Havlíková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svojí školitelce MUDr.Heleně Hovorové za velmi vstřícný a nadšený přístup, neocenitelnou pomoc a podporu během konzultací, které byly uskutečňované v nezvykle přátelské atmosféře.

Obsah

OBSAH	5
ÚVOD	6
1. KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM	7
1.1. <i>Patogeneze kolorektálního karcinomu</i>	7
1.2. <i>Patologie a symptomatologie kolorektálního karcinomu</i>	8
2. PREVENTIVNÍ PROHLÍDKY V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE	9
2.1. <i>Podstata Haemocultu</i>	10
2.2. <i>Přehled klinických metod časně detekce kolorektálního karcinomu</i>	11
2.3. <i>Význam a účinnost jednotlivých screeningových metod</i>	11
2.3.1 <i>Senzitivita a specifita</i>	12
3. SBĚR DAT O PROVEDENÝCH VYŠETŘENÍCH TOKS, SE ZOHLEDNĚNÍM JEJICH POZITIVITY A POSOUZENÍ JEJICH VÝZNAMU VZHLEDEM K DIAGNOSTICE CA KOLOREKTA	13
3.1. <i>Data o provedených TOKS</i>	14
3.2. <i>Data o nově hlášených karcinomech kolorekta a jejich vztah k pozitivitě TOKS</i> 16	
4. DISKUSE A JINÉ STUDIE TÝKAJÍCÍ SE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU V ČR	20
4.1. <i>Diskuse k výsledkům studie a zvážení případných chyb</i>	20
4.2. <i>Vztah k jiným studiím prováděným na území ČR</i>	21
ZÁVĚR	24
SOUHRN	25
SUMMARY	26
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	27
SEZNAM GRAFŮ, TABULEK A OBRÁZKŮ	29
SEZNAM PŘÍLOH	30
PŘÍLOHY	31

Úvod

Téma své diplomové práce „Výtěžnost preventivních prohlídek v ordinaci praktického lékaře pro dospělé ve smyslu prevence kolorektálního karcinomu“ jsem si vybrala na základě závažnosti této problematiky, a tedy i předpokládané vysoké pravděpodobnosti, se kterou se s tímto problémem budu setkávat ve svém dalším působení na medicínském poli, předpokládané chirurgii. Můj výběr částečně ovlivnila i několikátýdenní praxe na chirurgickém oddělení v nemocnici Milosrdných sester sv. Karla Boromejského v Praze Pod Petřínem, kde jsem mohla přihlížet a asistovat u několika operací pro karcinom kolorekta pod vedením pana primáře MUDr. Sequense, PhD. To mi znovu ozřejmilo komplikovanost celé problematiky a nutnost časných preventivních opatření, jakými jsou např. výše zmíněné preventivní prohlídky v ordinaci praktického lékaře

Ve výskytu i v relativní úmrtnosti kolorektálního karcinomu patří České republice ve srovnání se světem smutné prvenství. Přesněji řečeno v relativní úmrtnosti první místo u mužů a druhé u žen (1995). Další alarmující skutečností je fakt, že úmrtnost na tento novotvar se stále zvyšuje (u žen i u mužů). Od roku 1970 do roku 1995 stoupla úmrtnost na kolorektální karcinom v České republice o 61 % u mužů a téměř o 44 % u žen. Je tedy velmi významný výzkum v rámci zjišťování rizikových faktorů pro vznik tohoto zhoubného novotvaru a následné zavádění preventivních programů a opatření pro včasný záchyt, což, jak dokazují již zavedené preventivní postupy, úmrtnost snižuje.

1. Kolorektální karcinom

Jak již bylo výše zmíněno, je v České republice jednou z nejčastějších nádorových diagnóz. Představuje téměř 14 % všech onkologických onemocnění, s převahou onemocnění rekta nad karcinomy tračnicku.

Podle dat z roku 1998 bylo u mužů nahlášeno na 81,8 nádorů kolorekta na 100 000 a 50,4 u žen na 100 000. Přičemž absolutní počty jsou nejvyšší ve věkové kategorii 65 – 75 let. Incidence je tedy vysoká, při tom však zůstává v péči o takto nemocné celá řada rezerv. Celých 9-12 % případů není léčeno a poprvé je diagnostikováno až po úmrtí. Radikální operace je provedena pouze u 60 % nemocných. Zároveň se tento nádor svou povahou, klinickým průběhem a výskytem velmi dobře hodí pro programy preventivního populačního screeningu. Jedná se zde o relativně pomalý růst, přítomnost polypů jako předstádia nádoru a zvláště jejich relativně časté krvácení, jehož průkaz je možný i přes leckdy minimální množství okem nepostřehnutelné krve. Zároveň je výhodou až 75 % lokalizace případného nádoru v oblasti rekta a sigmy (flexibilní sigmoidoskopie je pro pacienta i finančně méně náročná než kolonoskopie) a že při těchto diagnostických metodách (sigmoidoskopie i kolonoskopie) je zároveň možný jednoduchý terapeutický zákrok v podobě polypektomie.

1.1. Patogeneze kolorektálního karcinomu

Na vzniku kolorektálního karcinomu se podílejí jednak **faktory genetické** (výskyt v rodině, níže uvedené syndromy), jednak **vlivy zevního prostředí** (dietní zvyklosti, nedostatečná pohybová aktivita, zvýšený konzum piva, chronická zánětlivá onemocnění aj.). V různých geografických oblastech jsou až desetinásobné rozdíly, takže lze soudit, že faktory zevního prostředí hrají významnou roli. To podporuje i zjištění, že imigranti do dané oblasti již ve druhé generaci vykazují stejnou prevalenci nádoru jako domácí populace. Významná role se rovněž příkládá dietním vlivům. Jako rizikový se udává vysoký příjem tuků, nízký obsah vlákniny a zvýšený příjem glycidů. Naopak protektivní vliv se přisuzuje kalcium, vitamínům A, C, E, selenu a kyseliny acetylsalicylové.

Z hlediska populačního screeningu je třeba odlišit hlavně **formy sporadické** (cca 80%) a **s genetickým podkladem** (cca 20%) – familiární adenomatózní polypóza (FAP), Gardnerův syndrom, Peutz-Jeghersův syndrom, Turcotův syndrom, familiární juvenilní polypóza a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom neboli Lynchův syndrom, který rovněž vzniká na dědičném podkladě. Screening u těchto dvou základních skupin se značně liší s ohledem na pravděpodobnost záchytu. U formy s genetickým podkladem péče u praktického lékaře zahrnuje dlouhodobou dispenzarizaci se zaměřením právě na včasné odhalení počátku tohoto onemocnění (touto skupinou se však tato práce primárně nezabývá). Naopak u skupiny se sporadickým výskytem se při populačním screeningu zaměřujeme na nejrizikovější skupinu obyvatel nad 50 let.

1.2. Patologie a symptomatologie kolorektálního karcinomu

Nádor vychází z buněk střevní sliznice, kde jsou za normálního stavu buňky proliferující v rovnováze s buňkami v apoptóze. Porušení regulačních mechanismů má za následek postupnou změnu fenotypu buněk, která nakonec vyústí ve vznik novotvaru. Jedním z faktorů, který významně ovlivňuje mechanismus apoptózy, je protein APC, produkt stejnojmenného genu. Dysfunkce tohoto proteinu na základě alterace genu APC se projeví selháním apoptózy a následným delším přežíváním a proliferací, aniž by buňky dosáhly terminálně diferencovaného stavu. Na mutaci genu APC navazují další defekty genů, což může vést ke spuštění kaskády ke vzniku karcinomu.

Kolorektální karcinom nejčastěji vzniká maligním zvratem adenomu (stopkatého, přisedlého, plochého), pouze malá část vzniká z dysplastických změn ve sliznici tlustého střeva. Vývoji adenomu předchází vznik aberantních krypt, přičemž vznik adenomu je pokládán za nejzávažnější prekancerózní lézi. U adenomu pak rozlišujeme různý stupeň dysplazie. Při malignizaci stopkatého adenomu nejprve vzniká intramukózní karcinom a dále invazivní karcinom, prorůstající do submukózy.

Karcinomy tlustého střeva jsou v **pravém tračniku** převážně polypózní, ale obvykle neobturují lumen, v **levém tračniku** rostou ve střevní stěně cirkulárně

a obturují lumen. Tomu odpovídá i symptomatologie: V **pravém tračníku**, kde je střevo prostorné a střevní obsah řídký, jsou často asymptomatické a pacienti přichází až s celkovými obtížemi jako je anémie, slabost, hubnutí nevolnost, příp. bolesti břicha. V **levém tračníku**, kde je střevní obsah již formovaný a lumen nepoměrně užší, se karcinom nejčastěji projeví poruchami pasáže ve smyslu obstrukce, která může být následována průjmem. Časté jsou kolikovitě bolesti břicha. Prognóza nemocného závisí samozřejmě na hloubce nádorové invaze.

Cílem záchytu při preventivních prohlídkách (screeningové programy – např. Haemocult) je odhalení prozatím asymptomatických nemocných u nichž ještě nedošlo k malignímu zvratu adenomu nebo alespoň nádorová invaze není ještě tak rozsáhlá a je tudíž větší šance na kurativní léčbu a snížení mortality.

2. Preventivní prohlídky v ordinaci praktického lékaře

Mezi preventivní prohlídky v ordinaci praktického lékaře se vedle klasického vyšetření per rectum, které je součástí každého správně provedeného fyzikálního vyšetření v dnešní době řadí i screening pro kolorektální karcinom. Provádí se základně u dvou skupin obyvatel: 1. u jedinců vyššího věku (vyhláška č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek: nad 50 let, 1x za dva roky), 2. u jedinců s genetickou zátěží nebo jiným onemocněním, u něž je zvýšené riziko výskytu malignity kolorekta (touto specifickou skupinou se tato diplomová práce nezabývá). Jedná se o testování na okultní krvácení ve stolici, nejčastěji tzv. *Haemocultem*, na které při pozitivitě navazují další klinické vyšetřovací metody, v indikovaných případech je možné zlepšení v kombinaci a flexibilní sigmoidoskopii, na kterou opět při pozitivním nálezu navazuje nejčastěji a nejlépe totální kolonoskopie.

2.1. Podstata Haemocultu

Jedná se o vyšetření na okultní krvácení ve třech po sobě jdoucích stolicích (TOKS = Test na Okultní Krvácení ve Stolicí).

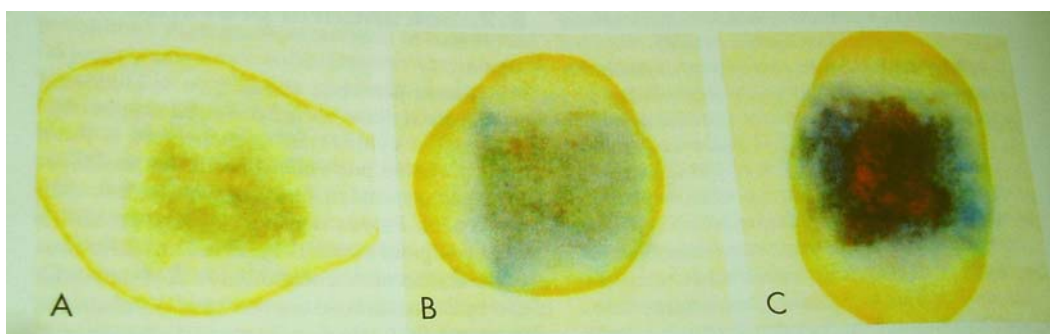
PROVEDENÍ: Pro screening je dodávána souprava, která obsahuje 3 testy se dvěma okénky a plastové nebo dřevěné špátle na odběr stolice. Standardní postup TOKS testu vyžaduje odběr šesti vzorků stolice ze tří po sobě následujících stolicí. Z každé stolice mají být odebrány dva vzorky (z obou konců stolice) a pomocí dřevěné špátle jemně rozetřeny na okénka v testovacím "psaníčku". Haemocult test obsahuje tři "psaníčka", pacient každé z nich označí datem, pořadím a jménem.

PRINCIP: Používá se test s guajakovou pryskyřicí, jehož principem je pseudoperoxidázová aktivita částečně enzymaticky degradovaného (natráveného) hemoglobinu, který katalizuje přenos kyslíku z peroxidu vodíku na redukovanou formu guajakové pryskyřice (bezbarvá). Ta se oxiduje, což se projeví modrým zbarvením.

Pozitivita testu ještě nemusí znamenat přítomnost karcinomu, ale např. jen polypu.

Obr. č. 1 Vyšetření Haemocultem (3)

A - negativní; B,C – pozitivní výsledek testu.



Falešně pozitivní výsledky navíc mohou být způsobeny požitím většího množství syrového a tmavého masa, některých druhů ovoce a zeleniny (přítomnost rostlinných peroxidáz), nesteroidními antirevmatiky a kyselinou acetylsalicylovou. Naopak falešně negativní nález může být způsoben konzumací

extrémního množství kyseliny askorbové (10g/den) nebo prostě v důsledku toho, že některé karcinomy a adenomy krvácejí intermitentně nebo v nedostatečném množství.

„Haemocult test – screening odhalí v souboru asymptomatických jedinců s věkovou hranicí **nad 50 let** 80 - 90 % karcinomů a 50 - 60 % polypů. **Karcinomy činí 10 - 20 %**, polypy 15 - 30 % a ostatní zdroje 40 – 50 % pozitivních testů.“(1)

2.2. Přehled klinických metod časně detekce kolorektálního karcinomu

V případně pozitivitu Haemocultu, nebo pokud si sám pacient povšimne krvácení z konečníku, kdy již provádění Haemocultu nemá valný význam, by pacient měl být podroben další diagnostické metodě. Jedná se především o **totální kolonoskopii**. Je nejsenzitivnější vyšetřovací metodou tlustého střeva, na druhé straně ovšem je to vyšetření nákladné, náročné, vyžaduje dobrý výcvik a odpovídající přípravu nemocného. Proto se nehodí pro primární screening. Podle některých studií však její použití jednorázově v šesté dekádě i bez předchozího pozitivního Haemocultu snižuje úmrtnost ve skupině asymptomatických jedinců. Z dalších dříve užívaných endoskopických metod byla pro svůj limitovaný význam téměř opuštěna **rigidní proktosigmoidoskopie**. **Flexibilní sigmoidoskopie**, která je méně náročná pro pacienta i finančně, má však své omezení v přehlédnutí pouze levého tračníku, je dnes navrhována spíše jako další populační screening (v několikaletých intervalech) nebo screening doplňující Haemocultové testování u jedinců s průměrným rizikem (jen riziko věku).

2.3. Význam a účinnost jednotlivých screeningových metod

„Význam testování okultního krvácení ve stolici vyplývá z výsledků čtyř randomizovaných studií, které prokázaly **snížení mortality** na kolorektální

karcinom u lidí ve věku 50 – 80 let o **15 – 33 %**. Naproti tomu význam vyšetření per rectum není doložen. Existuje jediná kontrolovaná studie, která neprokázala vliv vyšetření per rectum na redukci mortality na rakovinu distálního úseku tlustého střeva. Flexibilní sigmoideoskopie rovněž snižuje riziko mortality na kolorektální karcinom. Evidence však není jednoznačná jako je tomu u testování stolice na okultní krvácení, protože údaje o přínosu sigmoideoskopie vycházejí z kontrolovaných epidemiologických studií a nikoliv z randomizovaných studií. Americký National Cancer Institute akceptuje jako prokázané dvě metody screeningu kolorektálního karcinomu: 1. test stolice na okultní krvácení v intervalu 1 – 2 roky u lidí ve věku 50 až 80 let; 2. pravidelnou flexibilní sigmoideoskopii u lidí ve věku 50 a více let, přičemž optimální interval vyšetření nelze na základě dostupných údajů určit.

Panel expertů National Comprehensive Cancer Network doporučuje u lidí starších 50 let buď kolonoskopii v intervalu 10 let nebo kombinaci testu stolice na okultní krvácení jednou ročně a flexibilní sigmoideoskopie v intervalu 5 let.“ (2)

Mezi nejdůležitější parametry screeningových metod patří senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní význam (pozitivní test → skutečné onemocnění: zde neoplazie i adenom) a negativní prediktivní význam.

2.3.1 Senzitivita a specifita

Vyšetření Haemocult vykazuje především vysokou specifitu (malý počet falešně pozitivních výsledků), na druhou stranu však relativně nižší senzitivitu. Tu lze zvýšit navlhčením vzorku stolice před hodnocením (rehydratací), avšak za cenu snížení specifity. Pro masový screening asymptomatické populace pouze s rizikem věku se ale jeví výhodnější nehydratovaný Haemocult. Obětování části senzitivity ve prospěch výhodné specifity se zdá přínosnější jak z ekonomických důvodů, tak z důvodu pravděpodobného vzbuzení nedůvěry ke screeningovému programu díky falešně pozitivním výsledkům s nutností následné negativní kolonoskopie, což ovlivní i compliance pacientů pro další testování. Zvýšení účinnosti screeningu lze pak spíše dosáhnout kombinací s flexibilní sigmoidoskopií.

3. Sběr dat o provedených vyšetřeních TOKS, se zohledněním jejich positivity a posouzení jejich významu vzhledem k diagnostice Ca kolorekta

Ve své práci jsem si stanovila za cíl posoudit výtěžnost prováděného screeningu vyšetření TOKS, tzn. **chtěla jsem zjistit, jak je díky tomuto screeningu úspěšné zamýšlené přesouvání pacientů s reálným onemocněním karcinomem kolorekta ze skupiny s obtíží a následnou kolonoskopií do skupiny bez obtíží, screeningově provedeným TOKS, jeho pozitivitou a následným potvrzením dg při kolonoskopii. Tím jsem chtěla stanovit, jakým procentem se primární záchyt při pozitivním TOKS podílí na konečné diagnostice nových onemocnění každý rok a jak je tudíž TOKS v tomto smyslu významné.** Ke studii jsem použila data z literatury, která uvádí záchyt kolorektálního karcinomu **při pozitivě TOKS na 10 – 20 %.** (1)

Ve sběru dat jsem měla v plánu se zaměřit na co nejnovější trendy a tudíž jsem si zvolila jako sledovanou časovou oblast roky **2002 - 2004**. Zprvu jsem měla v úmyslu obsáhnout širší časové období: 2000 - 2006, ale bohužel můj sběr byl zdola omezen přístupem k informacím o pozitivě a negativě TOKS tak, jak byl vykazován pro pojišťovnu. Jedná se o relativně nově zaváděné vyšetření a jeho pozitivita či negativita se pojišťovně vyazuje speciálním kódem až od roku 2002. Shora jsem naopak byla omezena přístupem k datům nově hlášených onemocnění, které jsem čerpala z ÚZISu a zde jsou bohužel zatím k dispozici pouze zpracovaná data do roku 2004. Tím mi tedy vznikla konečná časová oblast, které jsem se dále podrobněji věnovala.

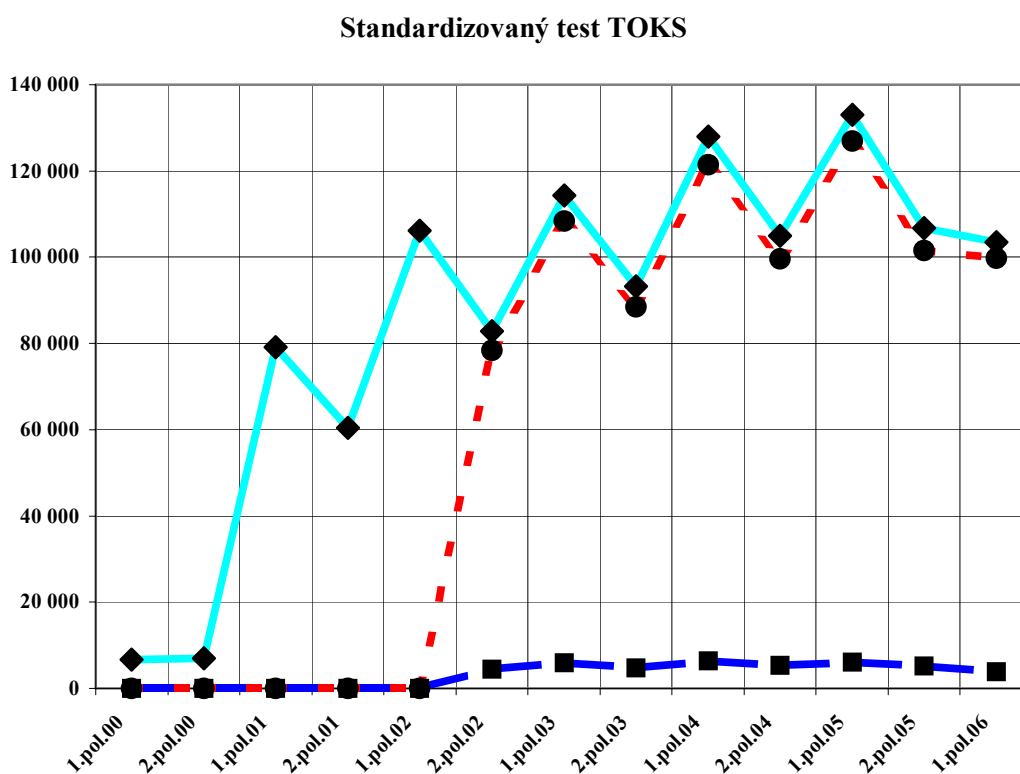
Data ohledně počtu provedených TOKS a jejich případné positivity a negativity se mi po navázání spolupráce podařilo získat pouze od VZP. Tím jsem dle odhadů pokryla jen cca 60 – 66 %. Přesto jsem považovala získaný vzorek za dostatečně reprezentativní pro tyto účely, a protože mi od počátku nešlo o absolutní čísla, zabývala jsem se vlastnostmi vzorku hlavně po stránce vazeb na počet nově hlášených karcinomů kolorektální oblasti za celou ČR.

3.1. Data o provedených TOKS

Jak jsem již dříve zmínila, sběr dat jsem uskutečnila ve spolupráci s VZP. Všechna data, se kterými jsem měla možnost pracovat, promítnutá do grafu vypadají následovně:

Graf č. 1: počet provedených vyšetření TOKS v letech 2000 až 2006 (zdroj VZP) (plná verze včetně zdrojových dat pro graf viz příloha)

- Celkový počet provedených TOKS: Světle modře (plná čára)
- Počet TOKS s negativním výsledkem: Červeně (přeruš. čára)
- Počet TOKS s pozitivním výsledkem: Tmavě modře (přeruš. čára)



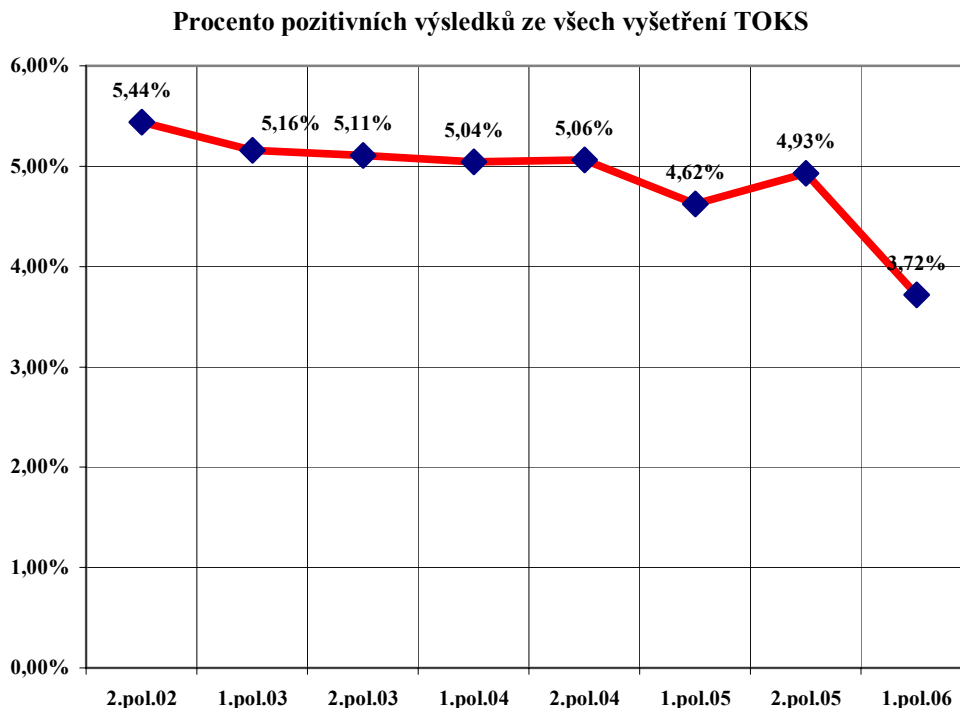
Z dat jasně vyplývá strmý nárůst prováděného TOKS od začátku screeningového programu v roce 2000 až po data z 1. pololetí nedávného roku 2006. Za jednotlivé uzavřené roky je zde od roku 2000 do roku 2005 patrný 16,65 násobný nárůst vyšetření (13 716 vyšetření v roce 2000 oproti 228 385 vyšetření v roce 2004). V oblasti, se kterou jsem po výše zdůvodněném výběru pracovala já, je pak tento nárůst pouze 1,23krát (v roce 2002: 178 690 vyšetření a v roce 2004:

221 166), ale domnívám se, že stále ještě není dosaženo plného testování celé populace ve věku nad 50 let v dvouletých intervalech tak, jak to uvádí vyhláška.

Na grafu č.1 mě rovněž zaujala od roku 2001 se vyskytující tendence téměř setrvalého poklesu počtů provedených TOKS v druhém pololetí každého roku. Absolutní rozdíly se pohybují v rozmezí 18 743 až 26 273 (roky 2001 až 2006). Procentuálně je pak minimální pokles v 2. pololetí na 82 % pololetí prvního (rok 2004) a maximální pokles v 2. pololetí až na 76 % pololetí prvního (rok 2001). Blíže viz přílohy, tabulka č. 3. Tento - v každém roce se vyskytující rozdíl - je zřejmě zapříčiněn vnějšími faktory, jako jsou ve 2. pololetí se vyskytující letní prázdniny (čas dovolených) a vánoční období, které společně vyvolávají zkrácení reálného času na testování v tomto pololetí.

Procento pozitivních výsledků TOKS, které mě zajímaly pro další posuzování jejich významu na celkový záchyt, přehledně znázorňuje následující graf:

Graf č. 2: Procento pozitivních výsledků TOKS



Z údajů je zřejmé, že procento pozitivivity kolísá jen ve velmi malém rozmezí a ve zpracovávaných letech (2002 - 2004) dokonce jen mezi 5,44 a 5,06 %, tedy jen o 0,38 %. V jednotlivých letech je mezi pololetími kolísání ještě méně významné, jen 0,02 % pro rok 2004 a 0,05 % pro rok 2003. Se znalostí těchto minimálních rozdílů jsem si dovolila vypočítat pravděpodobný absolutní počet pozitivních výsledků v 1. pololetí roku 2002, kde jsem od VZP obdržela pouze údaje o celkovém počtu provedených TOKS, bez rozlišení pozitivivity a negativivity. Výpočet jsem provedla s pozitivitou 2. pololetí: 5,44 %, tzn. 5 772 případů. Dále již pracuji jen se součtem těchto dvou pololetí roku 2002, čímž se již tak velmi málo pravděpodobná odchylka od reálu dále minimalizuje. Přehled zpracovávaných hodnot uvádí tabulka č. 2.

3.2. Data o nově hlášených karcinomech kolorekta a jejich vztah k pozitivitě TOKS

Při dalším zkoumání jsem se zaměřila na vztah pozitivních TOKS a nově hlášených Ca kolorekta:

Tabulka č. 1

Hlášená nová onemocnění novotvary (ČR)

Rok	2002	2003	2004
CZ	7999	7931	7930

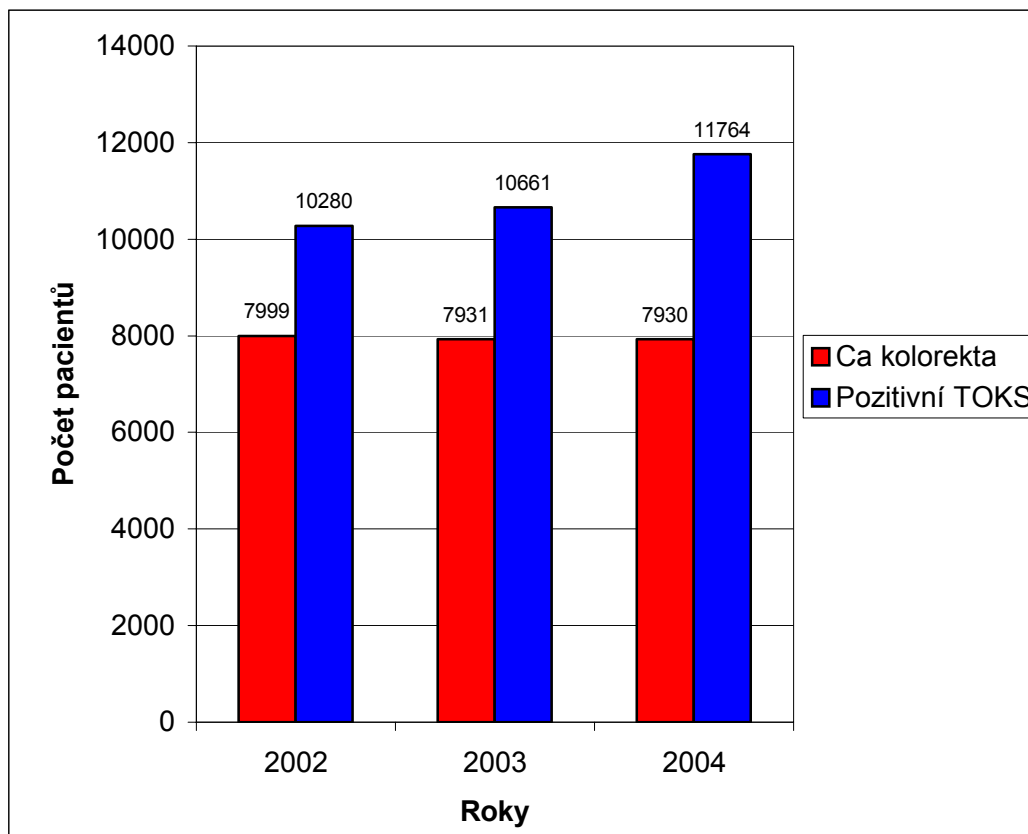
Tabulka č. 2

Pozitivní výsledek TOKS (VZP)

Rok	2002	2003	2004
CZ	10.280	10.661	11.764

Jejich souvztažnost jsem si pro názornost vynesla do grafu:

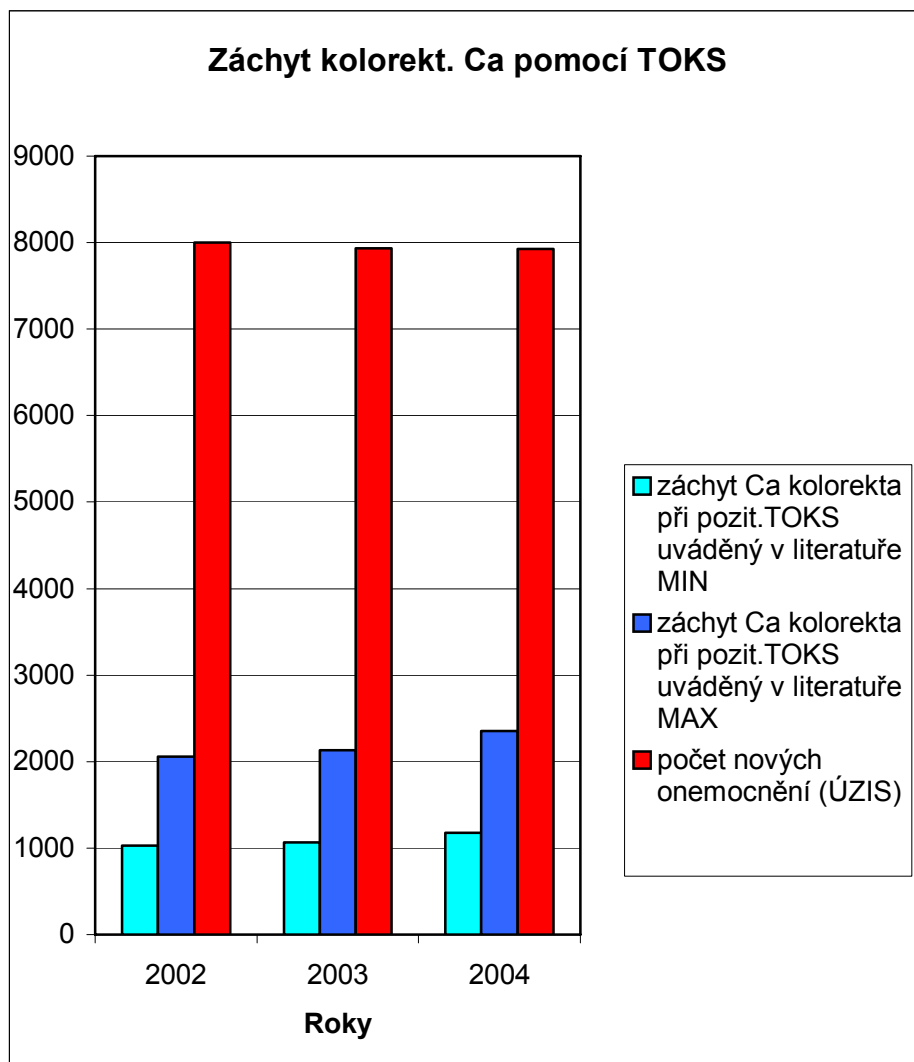
Graf č. 3: Porovnání hodnot pozitivních TOKS a Ca kolorekta



Hodnocení vztahu dat je poněkud komplikované. Musíme mít stále na mysli, že v případě červených sloupců „Ca kolorekta“ se jedná o reálná data této diagnózy pro celou ČR, získaná navíc i jinými metodami primárního záchytu než je TOKS (kolonoskopie, sigmoidoskopie bez předchozího TOKS). Naproti tomu v případě modrých sloupců „Pozitivní TOKS“ jde pouze o část dat té populace, která je registrována u VZP. Nelze proto stanovit přesný počet nových diagnóz Ca kolorekta, které vznikly na podkladě pozitivního testování TOKS. S mnohem vyšší mírou pravděpodobnosti naopak můžeme vyvodit, že stále větší počet testování TOKS vede zřejmě ke stále se zvyšujícímu záchytu kolorektálního karcinomu touto metodou na úkor metod ostatních (kolonoskopie), které jsou prováděny až po zřejmých obtížích pacienta - tzn. při pokročilejším nádoru (pro tuto teorii mimo jiné svědčí výše uváděné snížení úmrtnosti, zlepšení operability po zavedení tohoto testování). Pro názorné srovnání uvádím následující graf č. 4.

Ideální stav prevence by v něm odpovídal co nejvyššímu tmavě modrému sloupci, v nejvyšší možné míře se blížícímu vrcholu sloupce červeného, tzn. téměř všechna krvácející onemocnění (ostatní nespádají pod možnosti TOKS) by byla zachycena vyšetřením TOKS, ideálně již při jejich prvním krvácení.

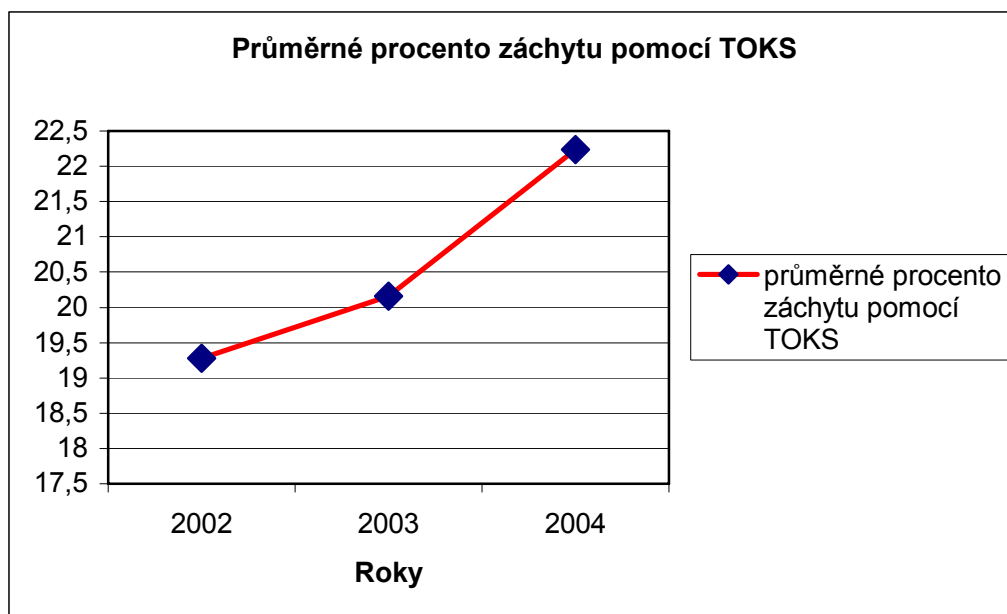
Graf č. 4: Záchyt kolorektálního karcinomu pomocí TOKS



Z tohoto grafu je zřejmé, že i přes mírně klesající počet diagnostikovaných nových onemocnění se záchyt kolorekt.Ca pozitivním TOKS stále zvyšuje.

Pokud bychom si následně tento vývin významu TOKS (tedy procentuální zastoupení v diagnostice Ca) v mnou sledovaných třech letech chtěli názorněji vyjádřit, posloužilo by nám k tomu následující spojnicové zobrazení:

Graf č. 5: Průměrné procento záchytu



Zde se promítá postupné zvyšování procenta záchytu z původních **19,28** % v roce 2002, na **20,16** % v roce 2003 a následných **22,24** % v roce 2004. Navíc lze předpokládat, že trend provádění opravdu důkladného a vyhlášece odpovídajícího screeningu bude pokračovat a s ním i jeho rostoucí význam pro včasnou diagnosu. Tomu napomáhá i stále větší informovanost veřejnosti a aktivní požadování provedení testu od praktického lékaře. Ale i zde je, dle mého názoru, značná rezerva v ještě lepší osvětě a propagaci užitku TOKS např. formou letáků apod.. Důležitá je samozřejmě i aktivní role lékaře, který test sám nabízí a pacienta dostatečně poučí o samotném provedení testu, ale i o jeho významu a důležitosti 2letého intervalu provádění. To vše by pak dále mělo vést k dalšímu snížení úmrtnosti, což je vůbec nejdůležitějším úkolem těchto preventivních programů.

4. Diskuse a jiné studie týkající se screeningu kolorektálního karcinomu v ČR

4.1. Diskuse k výsledkům studie a zvážení případných chyb

Jsem si vědoma, že moje sledování by mohlo být zatíženo řadou chyb s různým rozsahem významu. Je možné, že mnou pro výpočty použité procento záchytu kolorektálního Ca při pozitivním TOKS je zkreslené - jedná se o údaj staršího data (1991), tedy z doby, než byl masově zaveden tento populační screening. Domnívám se však, že hlavním výstupem je zvyšující se význam TOKS v třech zkoumaných letech a ne jen absolutní hodnoty, v jaké míře se v konkrétních letech na včasné diagnostice podílí. Tyto výstupy však nemohly být i poněkud nepřesným použitým procentem významně zkresleny. Proti velké odchylce od skutečného procenta navíc svědčí i údaje ze studie Českého screeningového programu, kde vycházel počet karcinomů v počtu pozitivních TOKS na 13,1 %.

Další chybou by mohla být nerepresentativnost vzorku získaného od VZP. Domnívám se, že je pravděpodobnější, že zde registrovaná populace bude spíše starší (míněno významně starší než 50 let, což je rozhodující hranice pro screening) a nemocnější než naopak. To by mohlo být příčinou relativně vyšší positivity TOKS – riziko narůstá s věkem, i když i zde jistě budou hrát významnou roli výše zmiňované rezervy v rozsahu provedeného testování. Zkoumání těchto aspektů (věková struktura pojištěnců) by ale značně přesáhlo rámec této práce, a proto jsem se spokojila s předpokladem, že složení populace registrované u VZP ve sledovaných rysech v zásadě odpovídá běžné populaci.

Dalšími daty, která by mohla vést k upřesnění studie, tedy odstranění případného zkreslení, by byl datový soubor, kolik procent karcinomů se primárně odhalí tou kterou další metodou (kolonoskopie, sigmoidoskopie, vyšetření per rectum, CT, MR atd.). Bohužel takto obsáhlý a komplexní informační zdroj se mi v čase vymezeném pro zpracování této diplomové práce nepodařilo získat.

4.2. Vztah k jiným studiím prováděným na území ČR

Při srovnávání mé práce se studii, které se v minulých letech provedly v ČR, bych ráda zmínila především výsledky Českého screeningového programu a výsledky Pražského projektu.

V prvním případě se prováděl v letech 1985-1991 multicentrický screening (**Český screeningový program**) na podkladě poznatků z šesti dříve provedených pilotních studií z let 1979-1984. Ty mimo jiné umožnily definovat podmínku screeningu ve všech krajích České republiky (výsledky z různých krajů se nezanedbatelně liší) a kritické body depistážního programu, jako např. věk testovaných osob mezi **45 – 60 let**, přičemž zde bylo zároveň 95 % probandů zaměstnanci různých továren, úřadů a institucí (spolupráce byla navázána se závodním systémem zdravotní péče.). Program realizovalo více než 100 praktických lékařů s následnou spoluprací s gastroenterology a klinickými onkology. Probandi splňující dané věkové rozmezí byli do studie zařazeni během individuálního rozhovoru s lékařem, kde jim byl tento test nabídnut. Při tomto kontaktu bylo celkem rozdáno 109 213 Haemocultů. Z tohoto počtu bylo probandy **navráceno** 90 763 Haemocultů, tzn. **81,3 %**. Z počtu navrácených bylo pozitivních 2 659 testů, což představuje **2,9 %**. V dalším diagnostickém programu, který jednotně zahrnoval totální kolonoskopii, bylo odhaleno **347 karcinomů**, tzn. **13,1 % z pozitivních testů**. V 763 případech (28,7 %) se jednalo o polyp, v 340 případech, tzn. 12,8 % byl diagnostikován normální nález a ve zbylých 1 635 se jednalo o jiný zdroj krvácení apod. Ve studii autoři na podkladě těchto výsledků dále uskutečnili analýzu nákladů a užítku. Sledování se týkalo časnosti diagnózy, krátkodobých diagnostických a terapeutických nákladů a úspory HDP. Bylo prokázáno, že u přibližně 66 % asymptomatických osob s kolorektální karcinomem zjištěným pomocí Heamocultového testování byl nádor omezen na střevo, kdežto u symptomatických jedinců byl takový nález jen u přibližně 33 % a u zbylých bylo zjištěno pokročilejší onemocnění. (Pro hodnocení byla použita stadia dle Dukese). V návaznosti na tato zjištění bylo prokázáno, že Haemocultový screening nezvyšuje krátkodobé náklady a pravděpodobně snižuje náklady dlouhodobé, neboť u vyšetřovaných jedinců je pokročilý kolorektální karcinom méně častý. Dalším zajímavým zjištěním byl

fakt, že symptomatický jedinec v daném věkovém rozmezí 45 – 60 let, u kterého je prokázán kolorektální karcinom na pokladě tohoto screeningu, pracuje do svého věku 60 let průměrně o 21 měsíců (1,75 roku) déle než symptomatický jedinec. Úspora během této doby činila více než 315 000Kč (v hodnotě roku 1989).

Tato studie je ve shodě i s mnou uváděnou nutností častějšího a opravdu plošného provádění screeningu, který povede nejen k profitu pacienta a zlepšení jeho životní vyhlídky, ale i k úsporám, vynakládaným na léčbu při odhalení karcinomu v pokročilém (tedy symptomatickém) stádiu. K tomu by, jak již bylo výše zmíněno, mohl napomoci i zvyšující se podíl TOKS na primárním záchytu tak, jak vyšel v mém pozorování.

V druhé studii, tedy tzv. **Pražském projektu** z roku 1991 – 1996, se autoři ve spolupráci s VZP zaměřili na rozdíly v přístupech laické a odborné veřejnosti ke screeningu kolorektálního karcinomu. Celý projekt probíhal pod patronací česko-japonské nadace Sakura Bohemica. Studie se zúčastnilo celkem 61 soukromých praktických lékařů, kteří měli za úkol nabízet TOKS osobám starším 45 let. Nebylo tu tedy horní omezení věkem. V průběhu této studie lékaři opět nabízeli TOKS pacientům (tentokrát pouze pacientům registrovaným u VZP) v individuálním rozhovoru. V průběhu tohoto rozhovoru pacientům navíc sdělovali princip a ozřejmovali význam vyšetření. Sami lékaři byli ještě v přípravné fázi školeni v několika seminářích, kde jim byly poskytnuty informace o socioekonomickém významu výskytu tohoto karcinomu v ČR a byla jim vysvětlena podstata screeningu a poskytnuta možnost samostatného provedení Haemocultové reakce. Lékaři a posléze i pacienti byli vybaveni propagačními materiály. Osoby, které o testování projeví zájem, obdržely TOKS a při případné pozitivitě tohoto testu byli odesláni na určené gastroenterologické pracoviště. V případě makroskopického nálezu byli probandi informováni o výsledku histologického nálezu a v případě karcinomu byl následně popsán staging chirurgem a patologem. Výsledky ukázaly, že praktičtí lékaři rozdali celkem 12 601 Haemocultů. Z toho **navráceno** 11 265, tedy **89,4 %**. Pozitivních výsledků bylo určeno 442, tedy **3,9 %**. Z tohoto počtu pozitivních TOKS se ke kolonoskopii dostavilo 304 pacientů. Při kolonoskopii pak bylo diagnostikováno 26 karcinomů, tzn. **7,6 %**, přičemž pouze u 2 probandů se jednalo o v době

diagnózy generalizovaný proces, což představuje 7,7 % z počtu zjištěných karcinomů.

Při srovnávání těchto dvou studií mě zaujalo především procento navrácených formulářů, a to **81,3 %** v Českém screeningovém programu a **89,4 %** v Pražském projektu. Tyto výsledky (do jisté míry ovlivněny ne zcela shodnou věkovou kategorií testovaných a různým vzorkem spolupracujících praktických lékařů) by mohly být způsobeny např. mírou informovanosti a tudíž, motivace pacientů se screeningu zúčastnit. Domnívám se, že toto je také hlavní cesta, jak dále zvyšovat v mé studii vykreslený nárůst podílu TOKS na primární diagnóze karcinomu. Zde se projevila jako účinná metoda propagačních materiálů pro lékaře i pacienty a odborných seminářů pro lékaře. Z tohoto zjištění by se dala vyvodit domněnka potřeby dalšího rozšíření těchto informačních pramenů, případně i zavedení dalších (televizní reklama, billboard apod.). Zajímavý je rovněž počet pacientů a návratnost testů, které u toto testování získávali jednotliví praktičtí lékaři. Průměrný počet na jednoho lékaře byl 206 získaných osob. Rozdíly mezi jednotlivými ordinacemi však byly značné a pohybovaly se mezi 7 a 613! osobami. Rovněž návratnost TOKS kolísala od 90 - 100% u 55,7 % lékařů po méně než 80% u 16,4 % lékařů. Je tu tedy značně rozdílná úspěšnost praktických lékařů v komunikaci a informování probandů. Jedná se pravděpodobně i o rozdílný zájem lékařů o screening tohoto typu nebo i screening obecně. Jak jsem již ve své práci zmínila, nárůst podílu TOKSU na dg. by pak mohl být navýšen i touto cestou, tedy větší informovaností a přesvědčením o výhodnosti a nutnosti preventivních screeningových programů, potažmo navození dobré spolupráce mezi praktickými lékaři a gastroenterologickými pracovišti, kam jsou následně pacienti ke kolonoskopii odesíláni. Pozitivním faktem ale zůstává, že ve srovnání s jinými evropskými studiemi je compliance laické veřejnosti 83,1 % a 89,4 % stále velmi vysoká.

Závěr

V dnešní době se skupina s diagnostikovaným nádorem kolorekta. k této diagnóze dopracovává přes:

1. pozitivní TOKS a následná kolonoskopii s pozitivním histologickým nálezem
2. pacientovy obtíže, které jsou indikací ke kolonoskopii s pozitivním histologickým nálezem

Ve své práci jsem zjistila, že ve sledovaných letech 2002 - 2004 je přesun ze skupiny 2. do skupiny 1., který by měl být uskutečňován zavedeným screeningovým programem významný (z **19,28 %** na **20,16 %** a dále až na **22,24 %** v roce 2004). Dá se navíc předpokládat, že by s dalšími léty mohl dále stoupat. Důležitost tohoto přesunu je velmi pozitivní jak ze strany pacienta - nabízí mu výrazně lepší prognózu při Haemocultem odhaleným nižším stádiem nádoru, tak ze strany ekonomických nákladů, které by se měly díky jednodušší a kratší léčbě s vyšší úspěšností úměrně snižovat.

Tento výsledek by tak mohl být jedním z průkazů úspěšnosti této v České republice relativně nově zavedené metody. Zajímavé by dále jistě bylo posouzení konkrétní finanční nákladnosti provedených TOKS ve srovnání s ušetřenou péčí při časnější diagnostice. To by mohlo dále určit vývoj rozsahu Haemocultem testované populace, případné zvážení kombinace se sigmoidoskopií, opět pravidelně opakovanou v pevně daných časových intervalech tak, jak to navrhuje panel expertů National Comprehensive Cancer Network, apod. (2) Cílem pro příští roky tak zůstává snaha přiblížit se co nejvíce ideálnímu stavu, kdy by bylo dosaženo záchytu všech krvácejících karcinomů (TOKS), případně i nekrvácejících (sigmoidoskopie) pro danou metodu ve vůbec nejnižším možném stádiu.

Souhrn

Ve své práci jsem se zabývala zhodnocením výtěžnosti preventivních prohlídek v ordinaci praktického lékaře, tedy dnes nejvíce rozšířenou metodou preventivně prováděného screeningu Haemocultem u asymptomatických jedinců. Skupina, která byla pro toto testování vybrána, by neměla mít jiná rizika než jen daný věk nad 50 let.

Snažila jsem se zjistit, jak velký je podíl tohoto testování na diagnostice (tedy jaký díl tvoří včasné stanovení diagnózy z celkového počtu nových diagnóz každý rok) a jak úspěšné je zamýšlené přesouvání pacientů s reálným onemocněním karcinomem kolorekta ze skupiny s obtížemi a následnou kolonoskopií (2. skupina) do skupiny bez obtíží, jen screeningově provedeným TOKS, jeho pozitivitou a následným potvrzením diagnózy při kolonoskopii (1.skup.). Naznačený přesun mezi těmito skupinami by měl odpovídat i dalšímu snižování mortality, což je hlavní úlohou tohoto programu.

Zjistila jsem, že ve sledovaných letech 2002-2004 se procento záchytu (nově stanovené diagnózy) pomocí TOKS setrvale zvyšuje, což je jednoznačně pozitivní vývoj, a to z původních **19,28 %** v roce 2002, na **20,16 %** v roce 2003 a následných **22,24 %** v roce 2004. Dá se předpokládat, že by s dalšími léty mohl dále stoupat a postupně se tak přiblížit k ideálnímu (tedy nedosažitelnému) záchytu všech karcinomů kolorekta v jejich velmi časně fázi, nejlépe již při prvním krvácení. Z dosavadního vývoje v mém souboru dat rovněž vyplývá, že jsou stále ještě jisté rezervy v důkladném provádění tohoto screeningu tak, jak je dán vyhláškou č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek. Vzhledem k celosvětově nejvyššímu výskytu kolorektálního karcinomu v České republice je zavedení a důkladné provádění tohoto preventivního opatření u nás obzvláště významné.

Summary

In my study I was concerned with evaluation of the yield of preventive examinations in the office of general practitioner thus with the now widespread method of preventive administrated Haemocult screening in asymptomatic individuals. The group selected for this testing should have not any other risks than the given age from 50 years.

I aimed to ascertain how big is the share of this testing in the diagnostics (so how big proportion of the total number of new diagnoses is each year composed of early constituted diagnoses) and how successful is the intended transfer of the patients with real disease of colorectal carcinoma from the group with difficulties and following colonoscopy (2nd group) to the group without difficulties just with the TOKS performed as a screening, its positivism and following confirmation of the diagnosis during colonoscopy (1st group). The betokened transfer between these groups should agree with further reducing of the mortality which is the main task of this program.

I discovered that in the monitored years 2002-2004 the percent of the capture (new defined diagnoses) using TOKS permanent goes up which is an unambiguously positive development. Namely from beginning **19,28%** in the year 2002 to **20,16%** in the year 2003 and following **22,24%** in the year 2004. We can assume that it could still raise in following years and so gradually approximate the ideal (and thus unattainable) capture of all colorectal carcinomas in their very early stage preferably already during the first bleeding. From the present development in my data file results as well that there are still some reserves in the substantial performing of this screening how it is given by the public notice No. 56/1997 of the Collection of Law which determines the content and the intervals of preventive examinations. Because of the worldwide highest incidence of colorectal carcinoma in the Czech Republic is the implementation and the thorough performing of this preventive measure in our country particularly important.

Seznam použité literatury

ČELKO, M. A. *Epidemiologie v onkologii*. Praha : Triton, 1999, s.18-24. ISBN 80-7254-040-8

FRIČ, P., DVOŘÁKOVÁ, H. *Depistáž kolorektálních nádorů u asymptomatických jedinců. Česká zkušenost z let 1985-1987*. Praha, Prakt. Lék., 1989, s.527-530

FRIČ, P., ZOUBEK, V., DVOŘÁKOVÁ, H. et al. *Náklady a užitek depistáže kolorektálních nádorů Haemoccult testem u asymptomatických jedinců ve věku 45-60let*. Praha, Čas.Lek.Čas., 1991, s.370-373

JABLONSKÁ, M. *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*. Praha : Grada Publishing, 2000. 456 s. ISBN 80-7169-777-X.

KLENER, P. et.al. *Vnitřní lékařství*. 2. přepracované vyd. Praha : Galén a Karolinum, 2001, s. 501-504. ISBN 80-7262-101-7 (Galén). ISBN 80-246-0273-3 (Karolinum)

KLENER, P. et.al. *Klinická onkologie*. Praha : Galén a Karolinum, 2002, s. 407-413. ISBN 80-7262-151-3 (Galén). ISBN 80-246-0468-X (Karolinum)

GERYK, E. et.al. *Srovnání výskytu zhoubných novotvarů : Česká republika a vybrané státy*. 1. vyd. Praha: Galén a Občanské sdružení podpory zdraví a onkologické prevence v Brně, 2004, 55 s. ISBN 80-7262-254-4

Citace:

(1) JABLONSKÁ, M. *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*. Praha : Grada Publishing, 2000, s. 354. ISBN 80-7169-777-X.

(2) SKÁLA, B., ODRÁŽKA, K., KOMÁREK, L.: *Obecné preventivní a vyhledávací postupy u nádorových onemocnění v primární péči*. [on-line]. Praha : CDP-PL, 2005 [cit. 5.1.2007]. Dostupnost z www:

http://www.svl.cz/Files/nastenka/page_3894/Version1/DP_Nadorova_onemocneni.pdf

(3) ÚZIS ČR, Hlášené zhoubné novotvary pro jednotlivé roky, dostupné z:
<http://www.uzis.cz/cz/dps/index.html>

(4) KLENER, P. et.al. *Klinická onkologie*. Praha : Galén a Karolinum, 2002,
s. 110. ISBN 80-7262-151-3 (Galén). ISBN 80-246-0468-X (Karolinum)

Seznam grafů, tabulek a obrázků

Graf č. 1 Počet provedených vyšetření TOKS v letech 2000 až 2006	str. 14
Graf č. 2 Procento pozitivních výsledků TOKS	str. 14
Graf č. 3 Porovnání hodnot pozitivních TOKS a Ca kolorekta	str. 17
Graf č. 4 Záchyt kolorektálního karcinomu pomocí TOKS	str. 18
Graf č. 5 Průměrné procento záchytu	str. 19
Tab. č. 1 Hlášená nová onemocnění novotvary (ČR)	str. 16
Tab. č. 2 Pozitivní výsledek TOKS (VZP)	str. 16
Obr. č. 1 Vyšetření Haemocultem	str. 10

Seznam příloh

Příloha č. 1:

Graf č.1: počet provedených vyšetření TOKS v letech 2000 až 2006 (plná verze)

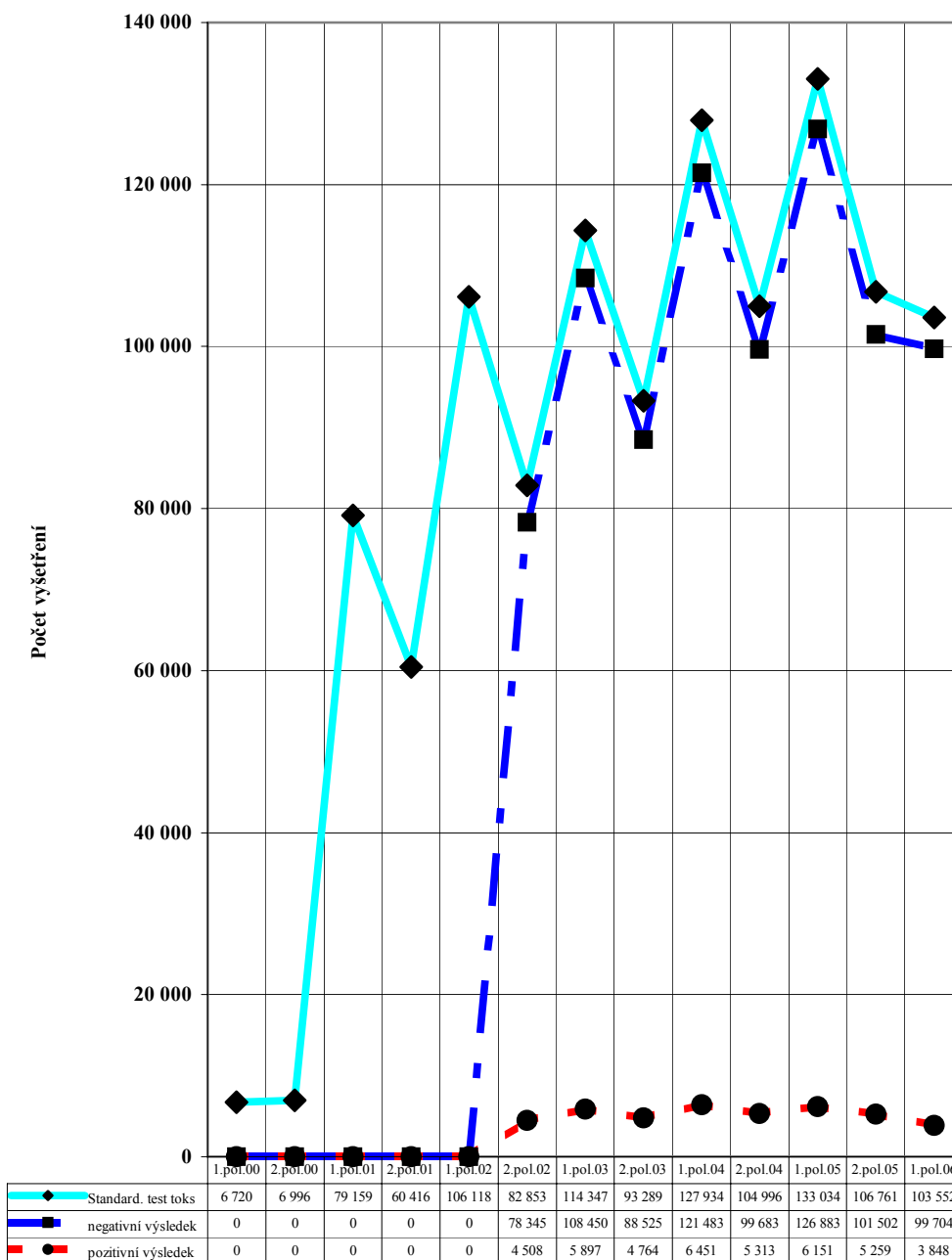
Příloha č. 2:

Tabulka poklesu počtů TOKS v jednotlivých pololetích

Přílohy

Příloha č. 1 (viz příložený soubor „Příloha č.1“)

Standardizovaný test toks



Příloha č. 2

Tabulka poklesu počtu provedených TOKS v 2.pololetí:

roky	2001	2002	2003	2004	2005
absolutní rozdíl počtu TOKS v 1.a2.pol.	18743	23265	21058	22938	26273
percentualní pokles počtu TOKS v 2.pol.(oproti 1.pol.)	76,32	78,08	81,58	82,07	80,25

Graf poklesu počtu provedených TOKS v 2. pololetí:

