

Luboš Holubec, sen., a kolektiv

KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM

Současné možnosti diagnostiky a léčby



Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umístování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.





Copyright © Grada Publishing, a.s.



Copyright © Grada Publishing, a.s.

Obsah

Seznam použitých zkratk	9
Úvod (<i>L. Holubec, sen.</i>)	13
1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu (<i>L. Holubec, sen., L. Pecen, L. Holubec, jr.</i>)	15
Literatura	17
2 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu (<i>L. Holubec, jr., L. Holubec, sen., R. Pikner</i>)	19
2.1 Hereditární faktory	19
2.2 Exogenní faktory	19
2.3 Predisponující změny	19
2.4 Rizikové skupiny	20
2.5 Vznik kolorektálního karcinomu	20
2.6 Biologická aktivita nádoru	22
2.6.1 Patofyziologie metastatického procesu	23
2.6.2 Faktory metastatického procesu	25
2.7 Klasifikace nádorů	31
2.7.1 Anatomické dělení (dle lokalizace)	31
2.7.2 Staging	31
2.7.3 Histopatologický grading	33
Literatura	33
3 Patologie epitelových nádorů kolorekta (<i>M. Ludvíková, L. Holubec, jr.</i>)	37
3.1 Histologie střevní stěny	39
3.2 Klasifikace nádorů	41
3.2.1 Epitelové nádory	41
3.3 Intestinální polypózní syndromy	48
3.3.1 Familiární adenomatózní polypóza (FAP)	49
3.3.2 Gardnerův syndrom a Turcotův syndrom	49
3.3.3 Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom I a II)	49
3.3.4 Muirův-Torrého syndrom	50
3.3.5 Peutzův-Jeghersův syndrom	50
3.3.6 Juvenilní polypóza	50
3.3.7 Crowdenův syndrom	51
3.3.8 Cronkhiteův-Canadové syndrom	51
3.3.9 Hyperplastická polypóza	51
3.3.10 Inflamatorní polypóza	52

3.3.11 Lymfoidní polypóza	52
Literatura	53
4 Screening kolorektálního karcinomu (L. Holubec, sen., L. Holubec, jr.)	57
4.1 Screening asymptomatických jedinců nad 45 let věku	57
4.2 Screening vysokorizikových skupin obyvatel	58
Literatura	59
5 Prognóza kolorektálního karcinomu (L. Holubec, jr., O. Topolčan)	61
5.1 Klasické ukazatele prognózy	61
5.2 Prognostické faktory biologické aktivity nádoru	62
Literatura	63
6 Laboratorní diagnostika kolorektálního karcinomu	
(L. Holubec, jr., O. Topolčan, M. Pešta)	65
6.1 Klasické biochemické parametry	65
6.2 Nádorové markery	65
6.2.1 Využití nádorových markerů pro screening	66
6.2.2 Význam nádorových markerů pro primární a diferenciální diagnostiku	66
6.2.3 Význam před- a pooperačních hodnot nádorových markerů	66
6.2.4 Význam nádorových markerů pro kontrolu efektu terapie	67
6.2.5 Význam nádorových markerů v průběhu pooperačního sledování	67
6.2.6 Faktory ovlivňující stanovení a interpretaci nádorových markerů	69
6.2.7 Doporučený postup sledování a vyhodnocení nádorových markerů	70
6.3 Genetická diagnostika kolorektálního karcinomu	70
6.3.1 Metody používané v genetické diagnostice u sporadických forem kolorektálního karcinomu	72
6.3.2 Techniky molekulární genetiky v diagnostice kolorektálního karcinomu	73
6.4 Průtoková cytometrie v diagnostice kolorektálního karcinomu	74
Literatura	75
7 Radiodiagnostika kolorektálního karcinomu (B. Kreuzberg)	79
7.1 Konvenční radiodiagnostika	79
7.1.1 Irigoskopie	79
7.1.2 Pasáž gastrointestinálním traktem	80
7.2 Ultrasonografické vyšetření	81
7.3 Počítačová tomografie	81
7.4 Magnetická rezonance	83
Literatura	87
8 Endoskopické vyšetření tlustého střeva a rektu	
(J. Koželuhová, L. Holubec, sen.)	89
8.1 Anoskopie, rektoskopie	89
8.2 Koloskopie	89

8.2.1	Indikace koloskopie	90
8.2.2	Kontraindikace koloskopie	90
8.2.3	Příprava nemocného, premedikace	90
8.2.4	Endoskopická polypektomie	91
8.2.5	Možnosti paliativní endoskopické terapie	94
8.2.6	Postavení koloskopie ve screeningových a dispenzárních programech	94
8.2.7	Závěr	95
	Literatura	96
9	Endosonografie rektu (Z. Chudáček)	97
9.1	Benigní léze	98
9.2	Maligní tumory	99
	Literatura	101
10	Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu (L. Holubec, sen.)	103
10.1	Anatomie tlustého střeva a konečníku	103
10.2	Klinický obraz karcinomu tlustého střeva a rektu	107
10.2.1	Rakovina pravé poloviny tračníku	107
10.2.2	Rakovina levé poloviny tračníku	108
10.2.3	Rakovina rektu	109
10.2.4	Rakovina anu	109
10.3	Příprava nemocných před operací s kolorektálním karcinomem	110
10.4	Karcinom tračníku	110
10.4.1	Elektivní výkony	110
10.4.2	Akutní výkony	116
10.4.3	Dvoudobé resekce	117
10.4.3	Paliativní výkony	119
10.5	Karcinom rektu a rektosigmoidálního přechodu	120
10.5.1	Elektivní výkony	120
10.5.2	Paliativní výkony	130
10.5.3	Léčba recidivujících karcinomů tračníku a rektu	132
10.5.4	Léčba plicních metastáz u nemocných s karcinomem rektosigmatu	133
11	Karcinom anu (L. Holubec, sen.)	135
11.1	Prekancerózy	135
11.2	Karcinom análního okraje	135
11.3	Karcinom análního kanálu	135
11.4	Terapie karcinomu anu	136
	Literatura	136
12	Chirurgická léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (V. Třeška)	139
12.1	Předoperační diagnostika metastáz	139
12.2	Indikace k resekci metastáz	140

12.3 Chirurgická anatomie jater	141
12.4 Typy jaterních resekcí	142
12.5 Základní principy operací jater	144
12.6 Komplikace jaterních resekcí	144
12.7 Další chirurgické metody léčby metastáz	145
12.8 Časování chirurgických výkonů pro metastázy	146
Literatura	146
13 Chemoterapie a radioterapie kolorektálního karcinomu	
<i>(J. Fínek, L. Holubec, jr.)</i>	149
13.1 Adjuvantní chemoterapie pro karcinom kolon	149
13.1.1 Systémová adjuvantní chemoterapie	149
13.2 Adjuvantní léčba pro karcinom rekta	149
13.2.1 Radioterapie	150
13.2.2 Radiochemoterapie	150
13.3 Léčba pokročilého kolorektálního karcinomu	150
13.3.1 Léky používané u kolorektálního karcinomu	150
13.3.2 Nové léky u kolorektálního karcinomu	151
13.3.3 Nová kombinační schémata v léčbě	153
13.4 Neresekční léčba jaterních metastáz	153
13.4.1 Intraarteriální chemoterapie do hepatické arterie	153
13.4.2 Chemoembolizace	154
Literatura	155
14 Prevence a dispenzární péče (L. Holubec, jr., O. Topolčan)	157
Literatura	158
Rejstřík	161

Seznam použitých zkratek

ACF	aberantní kryptový fokus
AFP	α -fetoprotein
AGA	Americká gastroenterologická společnost
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ang-1	angiopoetin-1 (angiogenní faktor)
APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ASA	alelově specifická amplifikace
ASCO	American Society of Clinical Oncology
Bcl 2	antiapoptotický proto-onkogen, lokalizovaný na chromozomu-18
β-HCG	β -podjednotka HCG
CA	karcinom
bFGF	bazický fibroblasty stimulující faktor
CA 19-9	antigen CA 19-9
CA 72-4	antigen CA 72-4
CD 31	adhezivní molekula, umožňuje adhezi mezi leukocyty a endotelem
CD 34	adhezivní molekula, ligand pro selektin L
CD 44	adhezivní molekula, umožňuje adhezi leukocytů
CD 45RB	izoforma molekuly CD 45 (společný leukocytární antigen)
cDNA	komplementární DNA
CEA antigen	karcinoembryonální antigen
CK	cytokeratiny
CMD	chemical mismatch detection
CPT11	irinotecan = cytostatikum ze skupiny inhibitorů topoizomerázy I
CRP	C reaktivní protein
CTA	počítačově tomografická hepatická arteriografie
CTAP	počítačově tomografická arteriální portografie
CUSA	ultrazvukový disektor
cut off	hraniční (diskriminační) hladina
ČSP	Český screeningový program
DALM	dysplasia associated lesion or mass
DCC	deleted in colorectal cancer (tumor supresorový gen)
5'-DFCR	5' deoxy-5-fluorocytidine
5'-DFUR	5' deoxy-5-fluorouridine
DGGE	denaturing gradient gel electroforesis
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DNES	difuzní neuroendokrinní systém
DUSG	duplexní ultrasonografie
EC buňky	enterochromafinní buňky
EGF	epidermal growth factor (epidermový růstový faktor)

EGTM	European Group on Tumour Markers
ELAM-1	selektin E (adhezivní molekula)
EMA	epitelový membránový antigen
EMR	endoskopická mukózní resekce
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	endosonografie rektu
FA	leukovorin
FAM	kombinace 5-fluorouracil, adriamycin, mitomycin C
FAP	familiární adenomatózní polypóza
FGF	růstový faktor pro fibroblasty
FOLFIRI	} chemoterapeutické schéma
FOLFOX	
FUDR	derivát 5-fluorouracilu
5-FU	5-fluorouracil
Gd DTPA	paramagnetická kontrastní látka
gen APC	adenomatous polyposis coli gen
gen DCC	deleted in colorectal cancer gen
gen DPC 4	} tumor supresorový gen
gen JV 18	
gen MADR 2	
gen MLH	
gen MSH2	
gen MSH6	
gen PMS1	} gen mutovaný u hereditárních nepolypózních CA tlustého střeva
gen PMS2	
gen p53	tumor supresorový gen
GIST	gastrointestinální stromální tumor
HGF	hepatální růstový faktor
hMSH2	human mut S homolog
HNPCC	hereditary non-polyposis colorectal cancer
HT	Haemocult test
ICAM	intercellular adhesion molecule
IGF	insuline-like growth factor
IHC	imunohistochemie
IL	interleukin
KI	Karnofski index
KO	krevní obraz
KRK	kolorektální karcinom
LCA	společný leukocytární antigen
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MIB-1	antigen proliferace
MKK	metastáza kolorektálního karcinomu
MMP	matrix metaloproteinázy

MMP-2	}	metaloproteinázy
MMP-9		
MMP-13		
MMR geny		mismatch repair geny
MRI		magnetická rezonance s intravenózní aplikací
mRNA		druh ribonukleové kyseliny
MSI		mikrosatelitní instabilita
NCA antigen		non-specific cross-reacting antigen
NSE		neuron specifická enoláza (nádorový marker)
NuMA		nuclear mitotic apparatus protein
OK		okultní krvácení
OMED		Organisation Mondiale D'Endoscopie Digestive
PAGE		elektroforéza v SDS polyakrylamidovém gelu
PCNA		proliferating cell nuclear antigen (faktor buněčné proliferace)
PCR		polymerázová řetězová reakce
PDGF		plateled derived growth factor
PECAM		plateled endothelial cell adhesion molecule
PEG		polyetylenglykol
PELPK		peptidová sekvence
PET		pozitronová emisní tomografie
PETACC-1		Pan-European trials in Adjuvant Colon Cancer
PP		Pražský projekt
PR		částečná remise
PSC		primární sklerozující cholangitida
PTEN		genetická odchylka spočívající v zárodečné mutaci supresorového genu
PTT		protein truncation test (metoda k detekci mutací v DNA diagnostice)
R0		nepřítomnost reziduálního nádoru
R1, R2		přítomnost reziduálního nádoru
RFA		radiofrekvenční ablace
RFLP		restriction fragment length polymorphism
RNA		ribonukleová kyselina
RT-PCR		polymerázová řetězová reakce spojená s reverzní transkripcí
SCT		spirální computerová tomografie
SDS		druh detergentu užívaného laboratorně
SMAD4		autozomální dědičný syndrom se zárodečnou mutací supresorového genu
SSCP		single strand conformation polymorphism
STIR		short T1 inversion recovery
TAF		tumor angiogenesis factor
TGF		transforming growth factor
TIMP		tissue inhibitor of metalloproteinase
TK		thymidinkináza

TNM	klasifikace zhoubných novotvarů
TOKS	standardizovaný test na okultní krvácení
Topo II-α	topoizomeráza II- α (antigen proliferace)
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TPS	specifický tkáňový polypeptidový antigen
UFT	Tegafur-Uracil, cytostatikum
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
USG	ultrasonografie
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je nejčastějším nádorem trávicího ústrojí a druhým nejčastějším nádorovým onemocněním u mužů a žen. Alarmující je neustále vzrůstající trend výskytu této choroby, který v naší populaci přetrvává již několik desetiletí. Česká republika se dostala na 1. místo v celosvětových tabulkách v incidenci nových onemocnění. Přestože KRK je jedním z mála nádorových onemocnění, kde je realizována primární i sekundární prevence nádoru, je současný stav diagnostiky a léčby KRK značně neuspokojivý. Navzdory tomu, že KRK je dobře přístupný vyšetření, přichází téměř polovina nemocných v pokročilých stadiích s postižením lymfatických uzlin a s výskytem vzdálených metastáz. To negativně ovlivňuje výsledky léčby a dlouhodobého přežití pacientů. Základem komplexní léčby tohoto nádorového onemocnění nadále zůstává chirurgický výkon. Rozsah chirurgické radikalitity však již nelze dále zvětšovat. Využíváme jen dokonalejšího technického vybavení na operačních sálech (např. peroperační ultrasonografii jater), staplery či nový šicí materiál při zakládání anastomóz. V oblasti rekta převažují sfinkter šetřící operace nad amputačními výkony. Rozvinula se chirurgická léčba metastáz jater díky dokonalejší předoperační diagnostice a znalosti jejich chirurgické anatomie. V onkologické terapii došlo v poslední době ke zlepšení kvality života a prodloužení přežití především u nemocných s pokročilým či metastatickým KRK. Výsledky však nadále nejsou uspokojivé. Úspěšná léčba KRK je možná jen při včasné diagnostice nádorového onemocnění za široké týmové mezioborové spolupráce. Stejně jako vývoj screeningových programů jsou důležité i metody rozvíjející primární a sekundární prevenci. Nezbytná je také pečlivá dispenzarizace pacientů po provedené primární terapii nádoru ve specializovaných centrech. Pouze tak lze včas diagnostikovat recidivu či progresi nádorového onemocnění. Budoucnost diagnostiky a léčby KRK spočívá ve výsledcích molekulární biologie a genové terapie, kdy bude možné posoudit individuální riziko a prognózu pacienta a podle těchto znaků bude volena kauzální terapie.

Tato neutěšená situace vedla i autorský kolektiv Lékařské fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni k zamyšlení nad současnými možnostmi prevence, diagnostiky, léčby a pooperačního sledování u nemocných s KRK. Kniha je určena především praktickým lékařům a širokému okruhu odborné i laické veřejnosti. Jednotlivé kapitoly na sebe chronologicky navazují a snahou autorů bylo, aby toto řazení umožnilo čtenáři jednoduchou a rychlou orientaci v dané problematice.

Doc. MUDr. Luboš Holubec, CSc.

1 Epidemiologie kolorektálního karcinomu

Nádory tlustého střeva a konečníku patří celosvětově frekvencí svého výskytu a celkovou úmrtností mezi tři nejčastěji se vyskytující nádorová onemocnění (mimo karcinom kůže). V České republice tvoří kolorektální karcinom (KRK) 12,1 % všech nádorů u mužů a 13,7 % všech nádorů u žen, což představuje po karcinomu plic u mužů a karcinomu prsu u žen hlavní nádorovou lokalizaci. Toto jsou data uváděná národním onkologickým registrem v letech 1977–1997. V roce 1997 bylo v ČR celkem nahlášeno 4201 nových případů nádorů tlustého střeva a rektu u mužů a 3088 u žen. Celkem tedy šlo o 7289 nových případů nádorů kolorekta. Naproti tomu v roce 1980 šlo pouze o 4334 nových případů, což ukazuje na velmi rychlý nárůst onemocnění. Na nárůst výskytu počtu nemocných s KRK poukazuje i počet nových onemocnění v Plzni v letech 1955–1999 a průměrný počet ročně přijatých nemocných v tomto období (tab. 1.1 a 1.2).

Tab. 1.1 Průměrný počet nemocných ročně přijatých ve sledovaném období na chirurgické klinice v Plzni pro kolorektální karcinom
(index 1955–1969 = 100 %)

Období	Ca kolon	Ca rektu	Celkem
1955–1969	28,4 = 100 %	26,5 = 100 %	54,9 = 100 %
1970–1984	40,0 = 141 %	35,5 = 134 %	75,5 = 138 %
1985–1999	59,7 = 210 %	70,8 = 267 %	130,6 = 238 %

Tab. 1.2 Nárůst nových onemocnění kolorektálním karcinomem na chirurgické klinice v Plzni v letech 1955–1999
(n = 3914)

Období	Ca kolon	Ca rektu	Celkem
1955–1969	426	397	823
1970–1984	601	532	1133
1985–1999	896	1062	1958
Celkem	1923	1991	3914

V letech 2000–2002 bylo přijato na chirurgickou kliniku v Plzni 289 nemocných s karcinomem kolon a 245 s karcinomem rektu. Ročně šlo o 178 pacientů s KRK.

Zatímco v Asii či v Africe incidence tohoto onemocnění vykazuje značný pokles a v USA a v zemích západní Evropy se incidence příliš nemění, v zemích střední

a jihovýchodní Evropy dramaticky narůstá. V ČR je v produktivním věku od 35 do 64 let incidence zhoubného nádoru tlustého střeva v Evropě nejvyšší u mužů a pátá nejvyšší u žen. Poslední statistické údaje jsou z roku 1999, kdy incidence KRK (muži a ženy) dosáhla 75/100 000 obyvatel. Geografická distribuce KRK v ČR (muži a ženy) ukázala jednu z nejvyšších incidencí v okresech Plzeň-město a Plzeň-jih. U nádorů konečníku je v ČR incidence v této věkové kategorii nejvyšší v Evropě u mužů i žen. V letech 1959–1991 došlo v ČR k nárůstu hrubé incidence o 341 % (muži 343 %, ženy 339 %) u nádorů tlustého střeva a o 164 % (muži 171 %, ženy 158 %) u nádorů rekta.

Incidence výrazně narůstá s věkem (ve věku 50 let 0,39 nemocných na 1000 obyv./rok, ve věku 80 let 4,5 nemocných na 1000 obyv./rok). Nejvyšší výskyt je v pozdním věku nad 70 let, kde KRK tvoří 21,2 % všech nádorů u žen (je na prvním místě před nádory prsu) a 20,2 % všech nádorů u mužů (je na druhém místě po plicních nádorech) (tab. 1.3).

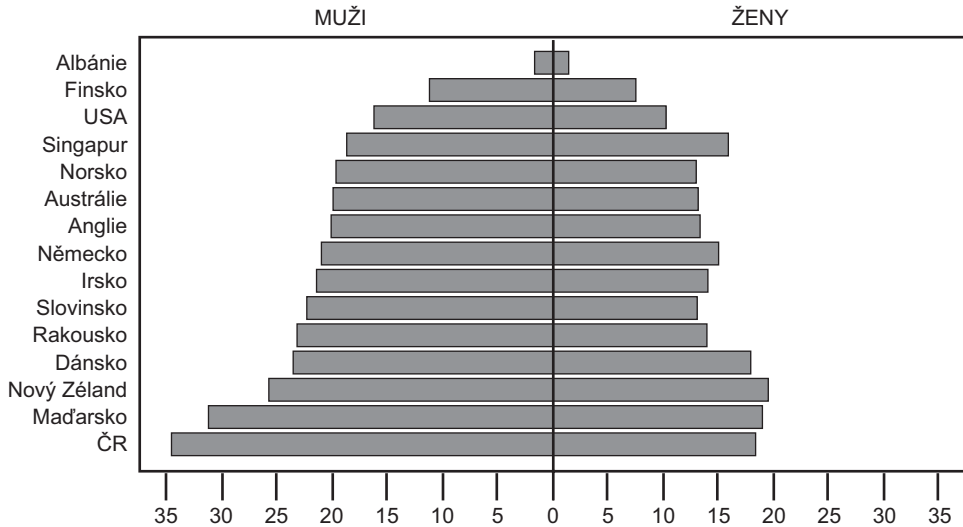
Tab. 1.3 Incidence kolorektálního karcinomu v jednotlivých věkových kategoriích ve srovnání s ostatními nádorovými lokalizacemi

Věk	Incidence (počet na 100 000 obyv.)	Pořadí Ca kolorekta v závislosti na incidenci
<i>ŽENY</i>		
31–40	9,9	5. – za nádory cervixu, prsu, ovaria, melanomem
41–50	31,6	4. – za nádory prsu, cervixu, ovaria
51–60	78,6	3. – za nádory prsu, dělohy
61–70	176	2. – za nádory prsu
nad 70	339,4	1. v pořadí
<i>MUŽI</i>		
31–40	9,4	2. – za nádory testes
41–50	40,9	2. – za nádory plic
51–60	138,4	2. – za nádory plic
61–70	337,1	2. – za nádory plic
nad 70	597,5	2. – za nádory plic

V ČR je u mužů 33 % nádorů tlustého střeva a rekta zachycováno ve stadiu I, 22 % ve stadiu II, 16 % ve stadiu III a 29 % ve stadiu IV. U žen je záchyt 34 % ve stadiu I, 19 % ve stadiu II, 20 % ve stadiu III, a 27 % ve stadiu IV. To znamená, že v pozdních stadiích III a IV je zachyceno celkem 45 % nádorů u mužů a 47 % nádorů u žen, což je situace velmi nepříznivá.

Nádory tlustého střeva se vyskytují stejně často u mužů i u žen, nádory konečníku jsou častější u mužů (1,5 : 1). Synchronní nádory tlustého střeva, tj. 2 nebo více tumorů, které se vyskytují současně, se nachází u 2–5 % nemocných, metachronní nádory (tj. nová primární léze u nemocného, kde již dříve byla provedena resekce pro karcinom) jsou popisovány u 20–30 % nemocných.

Varovný je fakt, že ČR má u nádorů kolorekta celosvětově nejvyšší mortalitu (52,7/100 000 obyvl.) ve srovnání např. s Albánií (4,2/100 000 obyvl.), kde je nejnižší (graf 1.1).



Graf 1.1 Mortalita u nádorů kolorekta (na 100 000 obyvl.)

(podle: Lang, NP. Amer. J. Surg., 1997)

Literatura

ASCO SPECIAL ARTICEL: 2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer. Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology.

BARTOŇKOVÁ, H., HOLÍK, J., HRUBÁ, D., a kol. Screening kolorektálního karcinomu. In *Manuál prevence a časně detekce nádorových onemocnění*. Brno : MOÚ, 2002, s. 39–45.

BAUER, J. Vznik nádoru. In *Onkologie praktického lékaře*. Praha : Anomal, 1994, s. 8–19.

BOYLE, P., LEON, ME. Epidemiology of colorectal cancer. *Br. Med. Bull.* 2002, 64, p. 1–25.

De VITA, VT., VINCENT, T., HELLMAN, S., ROSENBERG, A. Cancer of the colon. In *Cancer: Principles practise of oncology*. Philadelphia : Lippincott–Raven Publishers, 1997, p. 1144–1182.

- EUROPEAN GROUP ON TUMOUR MARKERS. Tumour Markers in Gastrointestinal Cancers – EGTM Recommendations. *Anticancer Research*, 1999, 19, p. 2785–2820.
- GERYK, E., KOLCOVÁ, V. Epidemiologická charakteristika vybraných nádorů zažívacího traktu. *Amireport*, 1996, 2, s. 7–12.
- HOLUBEC, L., SEQUENS, R., VESELÝ, V., et al. *Treatment of Rectal Cancer at the Department of Surgery University Hospital in Pilsen in the Period from 1955 till 1999*. Monduzzi editore S. p. A. MEDOMONT Inc. (Italy), 2001, p. 59–65.
- JABLONSKÁ, M., a kol. Epidemiologie kolorektálního karcinomu. In *Kolorektální karcinom – časná diagnóza a prevence*. Praha : Grada Publishing, 2000, s. 37–53.
- KOLCOVÁ, V., GERYK, E., JECHOVÁ, M. *Malignant tumours in Czech Republic*. Praha : Galén, 1999.
- KOLCOVÁ, V., GERYK, E., JECHOVÁ, M. Tlusté střevo. In *Zhoubné novotvary*. Praha : Galén, 1999, s. 18–19.
- LANG, NP. Colon Cancer from Etiology to Prevention. *Amer. J. Surg.*, 1997, 174(6), p. 578–582.
- LA VECCHIA, C., LLUCCHINI, F., NEGRI, E., et al. Trends in Cancer mortality in Europe. *Eur. J. Cancer*, 1992, 28, p. 132–235.
- PECEN, L., TOPOLČAN, O., KOUKALOVÁ, H., et al. Epidemiology of colorectal carcinoma in the Czech Republic. *J. Tumor Marker Oncology*, 2000, 15(1), p. 55–56.

2 Etiologie a patogeneze kolorektálního karcinomu

Na vzniku KRK se podílejí faktory hereditární i exogenní. Faktory hereditární odpovídají především za familiární výskyt karcinomů v oblasti céka a vzestupného tračníku. Faktory exogenní odpovídají především za výskyt nádorů v sestupném tračníku, sigmoideu a konečniku.

2.1 Hereditární faktory

Mezi hereditární faktory se řadí:

- Syndromy mnohotné adenomatózní polypózy (familiární adenomatózní polypóza, Gardnerův syndrom – familiární autozomálně dominantní onemocnění zapříčiněné mutací APC genu-5 q; riziko maligního zvratu je až 100 %, a to již ve věku 20–25 let).
- Syndromy familiárního výskytu nepolypózních karcinomů tlustého střeva (Lynchův syndrom I, II – většinou dochází k mutaci alel genu hMSH2-2 q, hMLH1-3 q, popř. hPMS1, hPMS2. Charakteristický je autozomálně dominantní typ přenosu, časný začátek onemocnění (i u osob mladších 40 let), dále výskyt synchronních a metachronních tumorů.

2.2 Exogenní faktory

K udávaným exogenním faktorům převážně patří:

- nadbytek tuků v potravě
- nedostatek fermentabilní vlákniny v potravě
- nevhodná tepelná úprava stravy
- nadměrná exkrece žlučových kyselin do stolice a vznik fekapenů
- nedostatek vápníku v potravě (snížená schopnost detoxikace žlučových kyselin ve střevě); nedostatek vitaminů A, C, E a selenu (snížená ochrana před toxickým efektem volných kyslíkových radikálů)
- kouření a alkohol (významné pro oblast konečniku)

2.3 Predisponující změny

Za predisponující změny se považují:

- **Dysplastické léze** (aberantní kryptový fokus, adenom polypózní a plochý, neadenomové polypy jakékoli etiologie): riziko maligního zvratu závisí na velikosti