

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Kateřina Kodlová

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

Kateřina Kodlová

Studijní obor: Radiologická asistence B0914P360016

**PROGNOSTICKÉ FAKTORY U KOLOREKTÁLNÍHO
KARCINOMU**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

PLZEŇ 2024

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval/a samostatně a všechny použité prameny jsem uvedl/a v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 31. 3. 2024.

.....

vlastnoruční podpis

Abstrakt

Příjmení a jméno: Kodlová Kateřina

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Prognostické faktory u kolorektálního karcinomu

Vedoucí práce: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Počet stran – číslované: 41

Počet stran – nečíslované: 19

Počet příloh: 1

Počet titulů použité literatury: 25

Klíčová slova: kolorektální karcinom, diagnostika, prognostické faktory, léčba

Souhrn:

Tato bakalářská práce je rozdělena na teoretickou a praktickou část. V teoretické části je popsána anatomie, epidemiologie, rizikové faktory, diagnostika, prevence, prognostické faktory a léčba. Praktická část obsahuje analýzu a statistické zpracování dat pacientů s prognostickými faktory u kolorektálního karcinomu.

Abstract

Surname and name: Kodlová Kateřina

Department: Department of paramedic science, medical diagnostics and public health

Title of thesis: Prognostic factors in colorectal cancer

Consultant: MUDr. Ondřej Šorejs, Ph.D.

Number of pages – numbered: 41

Number of pages – unnumbered: 19

Number of appendices: 1

Number of literature items used: 25

Keywords: colorectal cancer, diagnostics, prognostic factors, therapy

Summary:

This bachelor thesis is divided into the theoretical and practical part. The theoretical part describes anatomy, epidemiology, risk factors, diagnostics, prevention, prognostic factors and therapy. The practical part includes analysis and statistical processing of patient data with prognostic factors in colorectal cancer.

Předmluva

Bakalářská práce s názvem Prognostické faktory u kolorektálního karcinomu byla vytvořena s cílem zjistit, jak vybrané prognostické faktory ovlivnily prognózu pacienta.

Poděkování

Děkuji MUDr. Ondřeji Šorejsovi, Ph.D. za odborné vedení práce, poskytování cenných rad a materiálních podkladů. Také bych chtěla poděkovat za čas, který mi věnoval při psaní bakalářské práce.

OBSAH

SEZNAM GRAFŮ	10
SEZNAM OBRÁZKŮ	11
SEZNAM TABULEK	12
SEZNAM ZKRATEK	13
ÚVOD.....	15
TEORETICKÁ ČÁST	16
1 ANATOMIE	16
2 EPIDEMIOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU	18
2.1 Epidemiologie v České republice	18
3 ETIOPATOGENEZE	20
4 RIZIKOVÉ FAKTORY	21
4.1 Endogenní faktory.....	21
4.2 Exogenní faktory.....	21
5 DIAGNOSTIKA	23
5.1 Kolonoskopie	23
5.2 Nativní snímek břicha	23
5.3 Irigografie	24
5.4 Ultrasonografie	24
5.5 Výpočetní tomografie	25
5.6 Magnetická rezonance	26
5.7 Onkomarkery	26
6 STAGING.....	27
6.1 Diagnostika primárního nádoru	27
6.2 Diagnostika metastáz	27
7 PREVENCE.....	28
7.1 Primární prevence	28
7.2 Sekundární prevence.....	28
8 PROGNOTICKÉ A PREDIKTIVNÍ FAKTORY	29
8.1 Rozsah onemocnění (staging).....	29
8.2 Věk a celkový stav pacienta.....	29
8.3 Grading	29
8.4 Sérové onkomarkery	29
8.5 Molekulárně-genetické faktory	29
8.6 Lokalizace primárního nádoru.....	30
9 LOKÁLNÍ LÉČEBNÉ METODY.....	31

9.1	Endoskopická léčba	31
9.2	Chirurgická léčba	31
9.3	Radioterapie	33
10 SYSTÉMOVÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA ROZDĚLENÁ DLE LÉČEBNÉHO ZÁMĚRU		34
10.1	Adjuvantní systémová léčba.....	34
10.2	Paliativní systémová léčba	34
10.3	Cílená léčba	34
10.3.1	Cílená léčba zaměřená na blokádu angiogeneze	35
10.3.2	Cílená léčba zaměřená na blokádu EGFR signální dráhy	35
10.3.3	Cílená léčba zaměřená na blokádu BRAF.....	35
10.3.4	Cílená léčba zaměřená na blokádu HER2/neu	36
10.4	Imunoterapie.....	36
PRAKTICKÁ ČÁST		38
11 CÍL A ÚKOLY PRÁCE		38
11.1	Hlavní cíl.....	38
12 PŘEDPOKLADY/ HYPOTÉZY PRO KVANTITATIVNÍ VÝZKUM		39
13 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU		40
14 METODIKA PRÁCE		41
15 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT		42
15.1	Rozdělení pacientů podle pohlaví	42
15.2	Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy	43
15.3	Rozdělení pacientů podle věku úmrtí.....	44
15.4	Rozdělení pacientů podle délky přežití	45
15.5	Rozdělení pacientů podle gradingu	46
15.6	Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CEA.....	47
15.7	Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9	48
15.8	Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS.....	49
15.9	Rozdělení pacientů podle genu BRAF	50
15.10	Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru.....	51
DISKUZE		52
ZÁVĚR.....		55
SEZNAM LITERATURY.....		56
SEZNAM PŘÍLOH		59
PŘÍLOHY		60

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1 Rozdělení pacientů podle pohlaví	42
Graf 2 Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy.....	43
Graf 3 Rozdělení pacientů podle věku úmrtí.....	44
Graf 4 Rozdělení pacientů podle délky přežití	45
Graf 5 Rozdělení pacientů podle gradingu	46
Graf 6 Rozdělení pacientů podle onkomerkeru CEA.....	47
Graf 7 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9.....	48
Graf 8 Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS.....	49
Graf 9 Rozdělení pacientů podle genu BRAF	50
Graf 10 Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru.....	51

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Incidence a mortalita CRC	18
Obrázek 2 Srovnání incidence s ostatními státy	19
Obrázek 3 Regionální přehled CRC případů	19
Obrázek 4 Věková skupina pacientů s CRC	21

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Rozdělení pacientů podle pohlaví	42
Tabulka 2 Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy	43
Tabulka 3 Rozdělení pacientů podle věku úmrtí	44
Tabulka 4 Rozdělení pacientů podle délky přežití	45
Tabulka 5 Rozdělení pacientů podle gradingu	46
Tabulka 6 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CEA	47
Tabulka 7 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9	48
Tabulka 8 Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS	49
Tabulka 9 Rozdělení pacientů podle genu BRAF	50
Tabulka 10 Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru	51

SEZNAM ZKRATEK

5-FU	5-fluorouracil
CA	karcinom (carcinom)
CEA	karcinoembryonální antigen (carcinoembryonic antigen)
CRC	kolorektální karcinom (colorectal carcinom)
CT	výpočetní tomografie (computed tomography)
ČR	Česká republika (Czech Republic)
DNA.....	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DFS	přežití bez nemoci (disease free survival)
dMMR.....	deficient mismatch-repair
EGFR	receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor)
EMR.....	endoskopická mukózní resekce (endoscopic mucosal resection)
ESD	endoskopická submukózní disekce (endoscopic submucosal dissection)
FAP	familiární adenomatózní polypóza (familial adenomatous polyposis)
Gy.....	Gray
JPS	juvenilní polypózní syndrom (juvenile polyposis syndrome)
mCRC	metastatický kolorektální karcinom (metastatic colorectal carcinom)
MMR.....	mismatch-repair
MR	magnetická rezonance (magnetic resonance)
MSI	mikrosatelitová nestabilita (mikrosatellite instability)

OS celkové přežití (overall survival)

PET pozitronová emisní tomografie (positron emission tomography)

PJS Peutz-Jeghersův syndrom (Peutz-Jeghers syndrome)

RTG rentgen (X-ray)

TOKS test okultního krvácení do stolice (fecal occult blood test)

TRUS transrektální ultrasonografie (transrectal ultrasonography)

UC ulcerózní kolitida (ulcerative colitis)

UICC International Union Against Cancer

USG ultrasonografie (ultrasonography)

UZ ultrazvuk (ultrasound)

VEGF vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

wt wild type

ÚVOD

Tuto bakalářskou práci jsem si vybrala, protože kolorektální karcinom je třetí nejčastější malignitou a druhou hlavní příčinou úmrtí na nádorové onemocnění celosvětově. I přes efektivní screening kolorektálního karcinomu je přibližně 25 % pacientů diagnostikováno ve stadiu metastatického onemocnění a přibližně 50 % pacientů s časným onemocněním se dočká metastáz. Navíc medián 5letého přežívání pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem je pouze 12,5 %. Tento medián se postupně prodlužuje díky pokrokům v molekulární biologii a genetice, které vedou k identifikaci specifických subtypů onemocnění. Na základě prognostických a prediktivních markerů jsme lépe schopni určit terapii.

Práce je rozdělena na dvě části. Na část teoretickou a část praktickou. V teoretické části je nejprve popsána anatomie tlustého střeva a konečníku. Dále se zabývá epidemiologií a rizikovými faktory. Také se zaměřuje na možnosti diagnostiky a prevence. Dalším tématem jsou prognostické a prediktivní faktory. Následně popisuje možnosti léčby kolorektálního karcinomu. V praktické části jsem se zaměřila na kvantitativní výzkum, kde jsem provedla analýzu a statistické zpracování dat pacientů s kolorektálním karcinomem. Cílem této práce je zjistit, jak vybrané prognostické faktory ovlivnily prognózu pacienta.

TEORETICKÁ ČÁST

1 ANATOMIE

Tlusté střevo představuje poslední úsek trávicí trubice. Je zhruba 1,5 m dlouhé a 6-8 cm široké. Podle polohy a tvaru se dělí na slepé střevo (caecum) s červovitým výběžkem (appendix vermiformis), tračník (colon), a rectum. Tračník se ještě dělí na vzestupný (ascendens), příčný (transversum), sestupný (descendens) a esovitý (sigmoideum). Z tenkého střeva přebírá nestravitelné a nestrávené zbytky potravy. V tlustém střevě se obsah zahušťuje vstřebáváním vody, je zpracováván střevními mikroorganismy a mění se na stolici. Tlusté střevo začíná v pravé jámě kyčelní. Vlevo ve výši třetího sakrálního obrátle přechází v esovitý tračník do konečníku. Stěna tlustého střeva má 4 vrstvy. Sliznice (tunica mucosa) je kryta jednovrstvým cylindrickým epitelem a není opatřena klky. Tela submucosa zahrnuje cévní zásobení a nervové pleteně. Tunica muscularis má zřetelnou vnitřní cirkulární vrstvu, která je v některých místech vyvinutější a tvoří podklad svěračů. Povrchová podélná vrstva je tenká. Tlusté střevo je na povrchu (tunica externa) kryto serózou, kterou nazýváme viscerální peritoneum. Je jen v rozsahu colon transversum, colon sigmoideum, v appendix vermiformis a v horní části rekta. Zbytek částí mají serózu jen na přední a částečně na bočních stěnách. Jejich zadní stěna je kryta adventicií a přirůstá k zadní stěně peritoneální dutiny. Jsou dva hlavní zdroje, které zajišťují tepenné zásobení tlustého střeva. Pravá polovina tlustého střeva (caecum, colon ascendens a polovina colon transversum) je zásobena větvemi arteria mesenterica superior. Levou část (druhá polovina colon transversum, colon descendens a colon sigmoideum) včetně většiny rekta je zásobena z arteria mesenterica inferior. Pouze nejzevnější část konečníku je zásobována z arteria iliaca interna. Žilní krev odtéká z celého tlustého střeva a většiny konečníku do vena portae. Mízní cévy se sbíhají do silnějších kmenů a směřují k mízním uzlinám. Nervy, v podobě autonomních pletení, přicházejí ke střevu podél tepen. (1)

Slepé střevo je nejširším dílem tlustého střeva. Je asi 7 cm dlouhé a široké 6-7 cm. Nachází se v pravé jámě kyčelní pod vyústěním tenkého střeva do tlustého. Jeho konec přechází v colon ascendens. Zadní stěna slepého střeva naléhá na zadní stěnu břišní a částečně srůstá s peritoneem. Červovitý výběžek (appendix vermiformis) je výběžek slepého střeva. Je obvykle 5-10 cm dlouhý a 0,5-1 cm široký. (1)

Konečník (rectum) je poslední částí trávicí trubice. Navazuje na esovitý tračník a je uložen v malé pánvi. Sestupuje dolů, na povrch těla a končí řitním otvorem. Konečník je dlouhý 12-15 cm a jeho průsvit je různý, kolísá mezi 4-8 cm. Horní část konečníku tvoří ampulla recti. Tato část je 10-12 cm dlouhá. Dolní část rekta nazýváme canalis analis, které má délku 2,5-3,5 cm. Sliznice rekta vybíhá do 6-10 podélných řas, které jsou podloženy žilními pleteněmi a pruhy hladké svaloviny. (1)

2 EPIDEMIOLOGIE KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

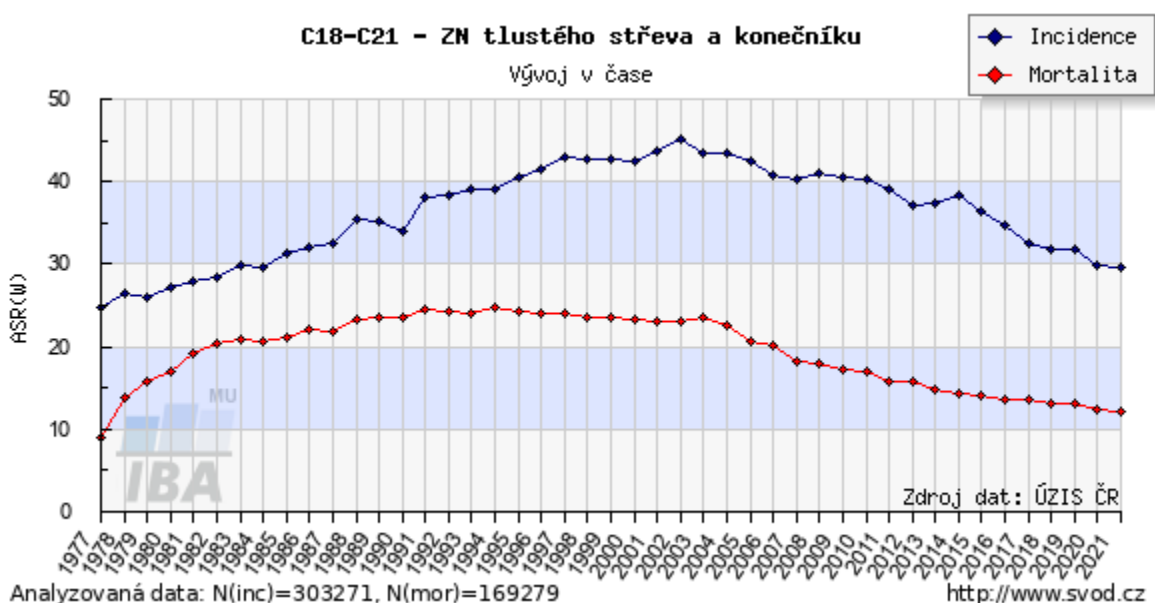
Kolorektální karcinom (CRC) celosvětově odpovídá asi 10 % všech nových nádorových onemocnění a 8,5 % nádorových úmrtí. Údaje z mezinárodní asociace nádorových registrů ukazují, že v roce 2018 bylo zaregistrováno celosvětově více než 1,8 milionů nových případů. Tento počet řadí kolorektální karcinom do celosvětové incidence na 3. místo, za nádory plic a nádory prsu, jejichž počty přesáhly 2 miliony nových případů ročně v roce 2018. Počet úmrtí v důsledku kolorektálního karcinomu činilo v roce 2018 zhruba 0,9 milionu, což udělalo z CRC 2. nejčastější příčinu nádorového úmrtí, hned po nádorech plic. (2)

CRC je častěji diagnostikován u mužů (60 %) než u žen (40 %). Riziko vzniku kolorektálního karcinomu vzroste ve věkovém rozmezí 55 až 75 let. (3)

2.1 Epidemiologie v České republice

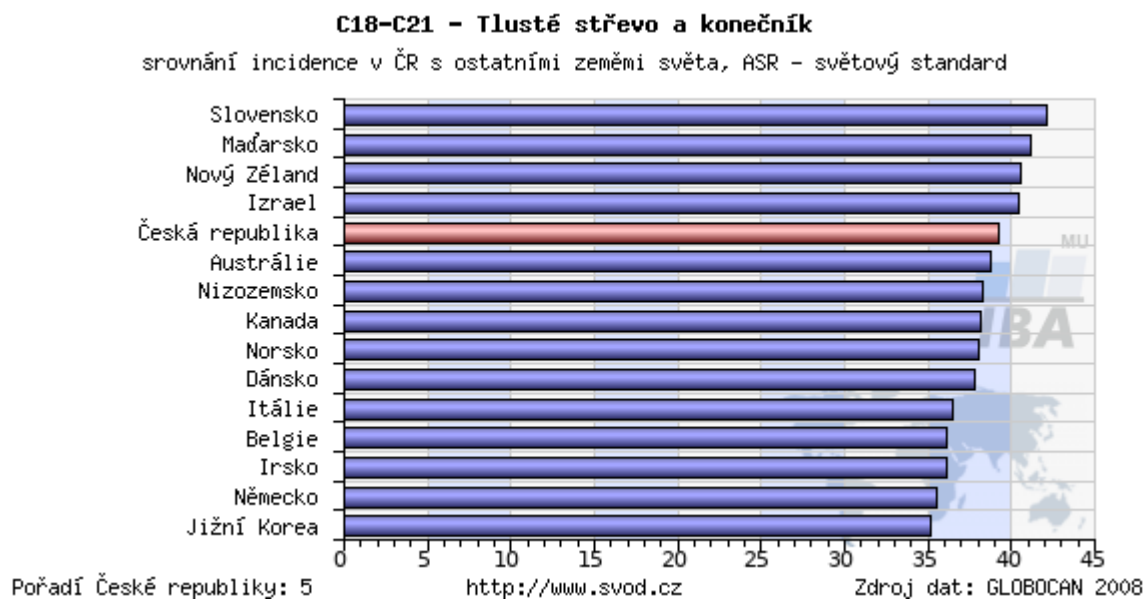
V České republice (ČR) je kolorektální karcinom 2. nejčastější malignitou u žen i mužů. Nejvíce postižený kraj, je kraj Plzeňský. Vliv screeningového programu v ČR lze pozorovat od roku 2000, kdy do roku 2015 došlo k poklesu incidence CRC o 18,4 % a k poklesu mortality o 32,4 %. Incidence CRC v ČR v roce 2021 byla 67,7 na 100 000 obyvatel, a mortalita v roce 2021 byla 31,9 na 100 000 obyvatel. Zhruba 61 % představují karcinomy tračnicku, 11 % karcinomy esovitě kličky a 28 % karcinomy rekta. (3) (4)

Obrázek 1 Incidence a mortalita CRC



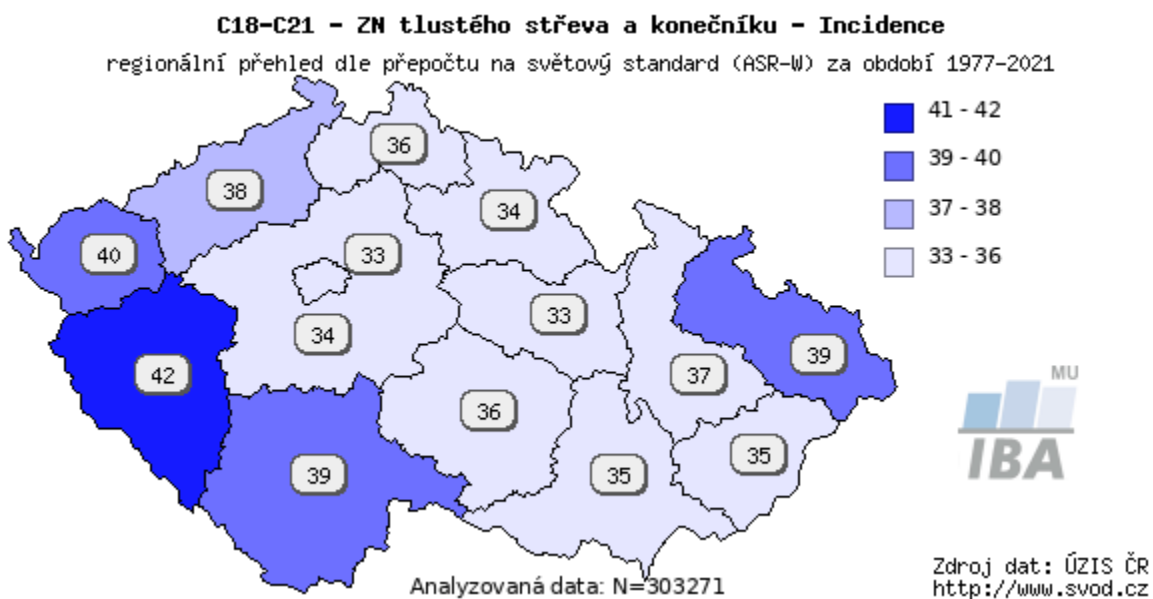
Zdroj: <https://svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>

Obrázek 2 Srovnání incidence s ostatními státy



Zdroj: <https://svod.cz/analysez.php#>

Obrázek 3 Regionální přehled CRC případů



Zdroj: <https://svod.cz/analyse.php?modul=regionprehled#>

3 ETIOPATOGENEZE

Na vzniku kolorektálního karcinomu se podílejí sporadické karcinomy, hereditárně podmíněné karcinomy a karcinomy spojené s nespecifickými střevními záněty. (5)

Za sporadické karcinomy lze považovat asi 70 – 80 % nádorů. Jsou definovány jako nádory vznikající bez rodinné nádorové anamnézy nebo přispění známých zárodečných mutací. Jejich vznik je přičítán dietetickým a jiným faktorům vnějšího prostředí. Sporadické karcinomy se v mladším věku objevují jen málokdy, ale od 40. roku věku riziko jejich vzniku roste. (3)

Hereditárně podmíněné karcinomy představují zhruba 15 – 20 % CRC. Ale pouze 5 % vzniká na základě dobře definovaných hereditárních, autozomálně dominantních syndromů jako jsou familiární adenomatózní polypózu (FAP), hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom), případně Peutzův-Jeghersův syndrom (PJS) a syndrom juvenilní polypózy (JPS) či autozomálně recesivního syndromu adenomatózní polypózy. U zbylých 10 – 15 % hereditárně podmíněných CRC není jejich etiologie zcela objasněna. (3)

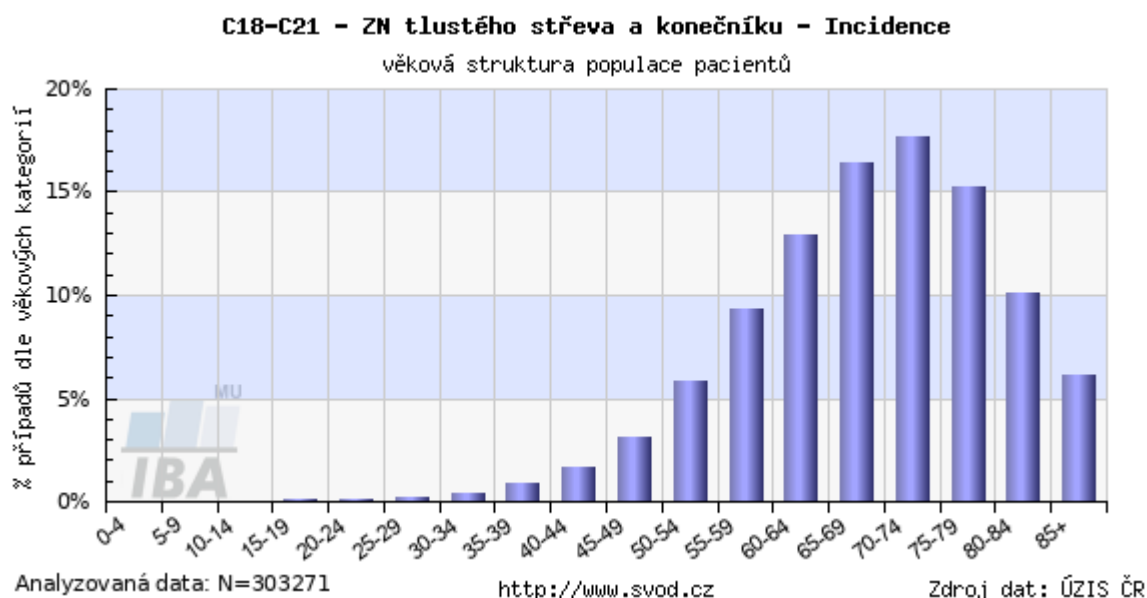
4 RIZIKOVÉ FAKTORY

4.1 Endogenní faktory

Endogenní rizikové faktory jsou ty, na které nelze mít vliv. Do této skupiny řadíme hlavně věk. Často se vyskytuje ve vyšším věku, naprostá většina případů je diagnostikována po padesátém roce. Dále sem řadíme CRC vznikající v souvislosti s nespecifickými střevními záněty – ulcerózní kolitidou (UC) nebo Crohnovou chorobou. Vznik karcinomu je rizikem u pacientů se zánětlivým onemocněním střev 1,5 - 2krát vyšší než v běžné populaci. Riziko vzniku karcinomu je u pacientů s ulcerózní kolitidou zhruba v rozmezí 0,2 - 1,6 % při trvání ulcerózní kolitidy 10 let. Při době trvání UC 30 let je riziko vzniku větší, v rozmezí 3 – 18 %. Chronická kolitida zde představuje zhruba jen 1 % ze všech kolorektálních karcinomů. Ale je příčinou úmrtí u 10 – 15 % pacientů s aktivním zánětlivým onemocněním střev.

(3) (6)

Obrázek 4 Věková skupina pacientů s CRC



Zdroj: <https://svod.cz/analyse.php?modul=vek#>

4.2 Exogenní faktory

Exogenní faktor se dá také označit jako nezdravý životní styl. Dá se narozdíl od těch endogenních ovlivnit. Jedná se především o kouření, obezitu, nedostatek pohybu, zvýšenou konzumaci alkoholu a červeného masa. Nevhodné jsou také potraviny upravené smažením,

pečením či grilováním. Vyšší riziko vzniku CRC mají i pacienti s dyslipidemií, metabolickým syndromem, poruchou glukózové tolerance či diabetes mellitus 2. typu. Riziko CRC zvyšuje také profesionální kontakt s chemickými látkami typu těžkých kovů, chlorovaných vodíků a azbestu. Aplikace ionizujícího záření v oblasti břicha a malé pánve je též rizikovým faktorem. (4) (7)

Určité aspekty životního stylu mohou i snížit riziko vzniku kolorektálního karcinomu. Jako například příjem rybího masa, které snižuje riziko vzniku CRC až o 12 %. Pravidelné pití kávy vede k redukci vzniku až o 17 %. A hormonální antikoncepce snižují riziko vzniku CRC o 18 – 40 %. (8)

5 DIAGNOSTIKA

Klinické vyšetření je cíleno na oblast břicha a digitální vyšetření konečníku per rectum. Nádory v časném stádiu jsou často bez příznaků. Měli bychom si dávat pozor na dlouhodobější změnu střevní činnosti projevující se průjmem, zácpou, pocitem nedokonalého vyprázdnění nebo obtížným vyprázdněním. Varovným signálem může také být krev ve stolici. (9)

5.1 Kolonoskopie

Kolonoskopie je endoskopické vyšetření trávicí trubice až po cékum. Představuje nejdůležitější vyšetření při podezření na kolorektální karcinom. Umožňuje vizualizaci tračníku, odstranění podezřelých lézí a odběr vzorků na histologické vyšetření. Kolonoskopie je jedinou metodou, která zahrnuje screening, diagnostiku a profylaxi. Vyšetření se provádí videoendoskopem. Obraz z optiky přístroje se skrz digitální kameru přenáší na plochu monitoru, a tím zajišťuje detailní analýzu sliznice střeva. (5) (7)

Pro kolonoskopické vyšetření je hlavní očištná a dietní příprava před vyšetřením. Zhruba tři dny předem je třeba se vyhnout potravinám s velkým množstvím nestravitelných zbytků, jako je ovoce, luštěniny, obiloviny, ořechy, tuhé maso atd. Den před vyšetřením je doporučeno nejíst tuhou stravu. Pít čiré tekutiny může pacient bez omezení, pouze 3-4 hodiny před vyšetřením by se mělo pití ukončit. Také se střeva musí vyčistit roztokem polyethylenglykolu v dávce 4 litrů (Fortrans) v děleném režimu. Z nízkoobjemových přípravků jsou v ČR dostupné také pikosulfát sodný se síranem hořečnatým (Picoprep) a polyethylenglykol v redukovaném objemu potencovaný askorbátem (Moviprep). Naopak fosfátové soli již nejsou doporučovány vzhledem k vyššímu riziku nežádoucích účinků a renálního selhání. (7)

5.2 Nativní snímek břicha

Prostý nativní snímek břicha nemá žádný význam v diagnostice kolorektálního karcinomu. Slouží pouze k zjištění případných komplikací jako jsou střevní neprůchodnost a perforace. Nativní snímek břicha se nejčastěji provádí vestoje, případně vleže. Předozadní snímek vleže se provádí aby se prokázal ileózní stav. Pneumoperitoneum je nejlépe vidět vestoje, tento snímek slouží k detekci volného plynu v peritoneální dutině. Na snímku je viditelné srpkovité projasnění pod bráničními klenbami. Výhodou tohoto vyšetření je dostupnost a rychlost. Dávka na provedení snímku břicha je asi 1mSv. Vzhledem k radiační

zátěží je pro toto vyšetření kontraindikací gravidita. RTG vyšetření je bez přípravy, a proto je vhodné i pro akutní stavy. (4)

5.3 Irigografie

Irigografie se v dnešní době využívá jen vzácně. Ale jsou i pracoviště, kde se tato metoda stále aktivně využívá. V posledních letech je nahrazována endoskopickými metodami, ultrazvukem, výpočetní tomografií (CT) či virtuální kolonoskopií. Příprava pacienta je podobná jako u kolonoskopie. Pacientovo střevo musí být řádně vyprázdněno, zbytky střevního obsahu znehodnocují vyšetření. Jde o monokontrastní či dvojkontrastní vyšetření střev, které začíná v poloze na břiše. Při dvojkontrastním vyšetření se nejdříve střevo naplní per rectum baryovou suspenzí (pozitivní kontrastní látka) až po lienální flexuru. Následně se naplní vzduchem (negativní kontrastní látka) až po zobrazení iliocekálního přechodu. Vzduch rozšiřuje lumen střeva a baryová kontrastní látka se přichytává na sliznici. Povrch sliznice se poté zobrazí na monitoru při skiaskopickém sledování v libovolných projekcích. Výhodou tohoto vyšetření je, že metoda dokáže zobrazit jak menší polypoidní léze, tak i pokročilé stenotizující karcinomy. Dokáže určit i přesnou lokaci i velikost tumoru. Nevýhodou této metody je, že zde není možnost odběru biopsie a také radiační zátěž. Kontraindikací tohoto vyšetření je perforace střev nebo podezření na ni. V případě nutnosti se použije jodová kontrastní látka, která ale neposkytuje stejnou kvalitu zobrazení kvůli nižší viskozitě. Další kontraindikací je zde také gravidita vzhledem k radiační zátěži. (4)

5.4 Ultrasonografie

Transabdominální ultrasonografie se často využívá k vyloučení jaterních metastáz. Ultrazvuk (UZ) břicha je pro předoperační staging základním vyšetřením. Pokud je nález podezřelý nebo nejasný na vzdálené metastázy, je poté indikováno CT vyšetření břicha a pánve. Možnosti ultrasonografie (USG) pro vyšetření střeva jsou omezené. Je schopná zachytit pouze již pokročilá stadia primárních nádorů. Pacient přichází na vyšetření nalačno, alespoň 3-4 hodiny nesmí jíst a pít ochucené nápoje. Pacient leží při vyšetření na zádech. Pro vyšetření jater se obvykle volí přístup z pravé strany, a to buď interkostální nebo subchondrální. Pro dosažení lepší vizualizace a co největšího rozsahu jater může být pacient veden k provedení hlubokého nádechu či přesunu do polohy na levém boku. Ultrasonografií můžeme posoudit polohu, rozměry a charakter ložiska. Metastázy kolorektálního karcinomu jsou často vícečetné a mohou vykazovat velmi variabilní echogenitu, což závisí na faktorech jako jsou stáří léze, přítomnost a stupeň nekrózy, fibrózy nebo prokrvácení. Tyto metastázy

mohou vzájemně splývat, a tím ztrácet typický ložiskový vzhled. Nejčastěji se zobrazuje jako lehce hyperechogenní nebo izoechogenní ložisko s hypoechogenním okrajem. Výhodou tohoto vyšetření je dostupnost, také je neinvazivní a bez ionizujícího záření. Nevhodní pro toto vyšetření jsou obézní pacienti. (4)

Transrektální ultrasonografie je klíčovou metodou pro zjišťování velikosti tumoru rekta. Dokáže rozlišit proniknutí do jednotlivých vrstev stěny střeva a eventuálně i do okolí. Před vyšetřením musí mít pacient dobrou přípravu, kterou je vyprázdnění střev klyzmatem. Zbytky stolice by potom mohli způsobovat artefakty. Používá se zde jednorázová balonková předsádka. Balonek je naplněn vodou, která ho roztahuje, a tím pomáhá stěně balonku těsně přilnout na stěnu rekta. Díky tomu se minimalizuje vrstva vzduch v lumen rekta a poté je možné zobrazit jeho stěnu. Při vyšetření leží pacient v poloze na boku, může být ale přetočen na záda nebo břicho, dle potřeby. Nádorová tkáň se na obraze zobrazí jako hypoechogenní. Výhodou této metody je rychlost a je také bez ionizujícího záření. Nevýhodou je obtížnější vyšetření polypoidních lézí. (4)

5.5 Výpočetní tomografie

Výpočetní počítačová tomografie (CT) břicha a hrudníku se využívá při hledání po metastatickém postižení u CRC. A při jejich dispenzarizaci. Je to důležitá metoda pro hodnocení účinku léčby. Indikací k CT břicha jsou akutní stavy, u kterých je CT první metodou volby. U prvozáchyty mohou nastat komplikace primárního tumoru nebo metastatického procesu. Pacient přichází na vyšetření nalačno. Před vyšetřením vypije zhruba 2 litry kontrastní látky. To je důležité k naplnění střevních kliček. Poté je uveden do polohy vleže na zádech. Nejdříve se provede nativní snímek a následně se intravenózně podá jodová kontrastní látka. Vyšetření se provádí nejprve v arteriální fázi a poté v portovenózní fázi. Primární tumor se na CT zobrazuje jako asymetrické rozšíření stěny nad 6 mm, s relativně ostrými okraji s prorůstáním tumoru do okolí. Jaterní metastázy se prezentují v portovenózní fázi jako oválná hypodenzní ložiska s neostrým ohraničením. Plicní metastázy jsou viditelné jako různě velké noduly v plicním parenchymu. Ložiska mají měkkotkáňovou denzitu. Metastázy do skeletu jsou vzácné. Výhodou této metody je velmi dobré rozlišení a anatomická orientace. Také dostupnost vyšetření a časová nenáročnost. Nevýhodou je zde radiační zátěž a může se objevit komplikace při podání kontrastní látky, tedy alergická reakce. (4)

Virtuální kolonoskopie (CT kolonografie) je vhodná doplňková metoda k běžným screeningovým metodám. Tímto vyšetřením lze doplnit neúspěšnou nebo nejasnou optickou

endoskopii. Příprava pacienta je stejná jako u endoskopického vyšetření. Jde tedy o co nejdůkladnější vyprázdnění střeva. Dále se během přípravy podává perorálně malé množství pozitivní kontrastní látky. Před vyšetřením je také nutné pacientovi insulfovát CO₂ per rectum, který se podává insulfátorem. Ten umožňuje lepší distenzi střeva, která je důležitá pro kvalitní hodnocení. Následuje samotné vyšetření a akvizice dat. Nejdříve je pacient uveden do polohy na záda a poté do polohy na břicho k lepšímu zobrazení případných lézí. Nakonec jsou data zpracována pomocí 3D rekonstrukce lumen tlustého střeva napodobující endoskopický obraz, který zobrazí vnitřní povrch střeva. Normální povrch je hladký s pravidelnými haustracemi. Polypoidní léze se zobrazují jako oválné nebo kulovité výrůstky s různě širokou stopou. Výhodou tohoto vyšetření je, že při dobré distenzi je možné vyšetřit celé střevo. Velkou nevýhodou je nemožnost odebrat vzorek pro histologické vyšetření. Další nevýhodou je radiační zátěž. Kontraindikací jsou akutní střevní záněty, akutní břišní obtíže, perforace a nedávná operace střeva. (4)

5.6 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance (MR) se využívá u karcinomů rekta. MR pánve dokáže lépe posoudit šíření tumoru do okolí a prorůstání fascií. Dokáže stanovit hranici dolního okraje tumorů dolního rekta a invazi do sfinkterů. Důležitým prognostickým faktorem je průkaz extramurální vaskulární invaze, tedy infiltrace cévních struktur v mezorektálním prostoru. Předchozí příprava pacienta před vyšetřením není nutná. Výhodou MR je vynikající měkkotkáňový kontrast, je neinvazivní a bez ionizujícího záření. Nevýhodou je časová náročnost vyšetření, jeho cena a dostupnost. Kontraindikací jsou hlavně elektronicky řízené implantáty, jako jsou kardiostimulátory, defibrilátory nebo kochleární implantát. (4)

Magnetická rezonance jater je vhodnou metodou u pacientů, kteří nemohou podstoupit CT vyšetření. MR umožňuje zhodnotit ložiskové léze jater a potvrdit či vyloučit metastatické procesy. (4)

5.7 Onkomarkery

Nádorové markery slouží jako sledování průběhu onemocnění, nikoli k primárnímu odhalení nádoru. U CRC je hlavním stanovovaným markerem CEA a CA 19-9. Pokles hodnot markerů ukazuje na úspěšnost protinádorové léčby. Naopak jejich vzestup může být první náznak relapsu onemocnění. Zvýšení markerů ale doprovází i řada jiných nezhoubných onemocnění. Hodnota markeru vyjadřuje jeho koncentraci v séru. (10) (11)

6 STAGING

TNM klasifikace je nejrozšířenějším stagingovým systémem, který vydává International Union Against Cancer (UICC). Jejím hlavním cílem je stanovit rozsah nádorového onemocnění s ohledem na možnosti následné terapie. Systém TNM je založen na hodnocení tří složek. Kdy T vyjadřuje rozsah primárního tumoru, N představuje nepřítomnost či přítomnost a rozsah metastáz v regionálních lymfatických uzlinách, M znamená přítomnost či nepřítomnost vzdálených metastáz. Za každým písmenem následuje číslo, které představuje tíhu postižení. Pokud nelze rozsah postižení v jednotlivých kategoriích s jistotou určit, místo čísla jej označíme písmenem X. Pro praxi je důležité odlišení časného stádia I., a většina pacientů II. stadia, kdy je dostatečným terapeutickým výkonem chirurgické odstranění nádoru, případně endoskopicky. Ve III. stadiu jsou postižené regionální uzliny a ve IV. stadiu jsou přítomny vzdálené metastázy. Před samotnou klasifikací se používá ještě malé písmeno (prefix), který označuje typ klasifikace. Klinická klasifikace se označuje cTNM, patologická pTNM. Klasifikace hodnocení po neoadjuvantní terapii je značí yTNM a klasifikace označení pro staging rekurentního tumoru po období kompletní remise jako rTNM. (2) (4) (9)

6.1 Diagnostika primárního nádoru

Záchyt primárního tumoru u asymptomatických pacientů může proběhnou během screeningového vyšetření. U symptomatických pacientů je možné detekovat nádor pomocí CT, případně UZ. Občas jsou první zjištěnou patologií metastázy na játrech nebo na plicích. Patologií na CT obraze se považují uzliny větší než 1cm. (4)

6.2 Diagnostika metastáz

Pro detekci metastáz se používá CT nebo hybridní metody jako je pozitronová emisní tomografie (PET). Ta je metodou nukleární medicíny a jejím cílem je právě detekce metastatického postižení. Také přispívá v rámci hodnocení účinku léčby. Využívá zvýšené vychytávání glukózy s navázaným radiofarmakem nádorovými buňkami. (4)

7 PREVENCE

Kolorektální karcinom představuje nádorové onemocnění, kterému lze včas předejít prostřednictvím primární a sekundární prevence. (4)

7.1 Primární prevence

Primární prevencí zahrnuje odstranění nežádoucích, exogenních faktorů, kterými jsou především strava s vysokým obsahem živočišných tuků a červeného masa. Dále se vyhnout potravinám upravené smažením, pečením nebo grilováním. Také zvýšené konzumaci alkoholu a kouření. (4)

7.2 Sekundární prevence

Do sekundární prevence řadíme dispenzarizaci a screening kolorektálního karcinomu. Během dispenzarizace se dlouhodobě sledují jedinci s vyšším rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Mezi ně patří osoby trpící idiopatickými střevními záněty, jedinci s pozitivní rodinnou historií CRC nebo adenomového polypu u příbuzného prvního řádu mladšího než 60 let. Dále jsou sledováni pacienti s doloženým nebo podezřeným dědičným syndromem CRC a ti, kteří mají adenomový polyp nebo CRC. (4)

V České republice se screening provádí u asymptomatických jedinců ve věku nad 50 let, kteří netrpí chronickým zánětem střev nebo dědičnými polypózními syndromy, a zároveň mají negativní rodinnou nebo osobní anamnézou CRC. Screeningové programy rozdělujeme na jednoetapové a dvouetapové. V jednoetapovém programu se provádí kolonoskopie, flexibilní sigmoideoskopie nebo CT kolonografie. Dvouetapový program zahrnuje test okultního krvácení (TOKS), a pokud je výsledek pozitivní, následuje kolonoskopie. Vzhledem k dlouhému procesu vývoje sporadického kolorektálního karcinomu z adenomových lézí se ukazuje, že screening CRC je nejvhodnějším prostředkem k ovlivnění incidence a mortality tohoto onemocnění. Screening je v ČR zaveden za účelem včasné diagnostiky. Screeningová kolonoskopie se provádí od 50 let věku jednou za 10 let. TOKS se provádí od 50 do 54 let jedenkrát ročně a od 55 let se TOKS provádí jednou za 2 roky. (4) (5)

Testy na okultní krvácení do stolice jsou neinvazivním vyšetřením, které zjišťuje mikroskopické úniky krve do stolice, k nimž dochází sporadicky u adenomových polypů, a navíc v závislosti na rozměrech adenomu. Důležitá proto je opakovatelnost testu. (4)

8 PROGNOTICKÉ A PREDIKTIVNÍ FAKTORY

Za prognostické faktory považujeme ty, které ovlivňují pravděpodobnost klinické události (recidivy, progresse, úmrtí) nezávisle na podávané léčbě. A prediktivní faktory považujeme naopak za ty, které určují pravděpodobnost dosažení nebo nedosažení odpovědi na užívanou léčbu. (3)

Mezi prognostické faktory řadíme rozsah onemocnění, předoperační hodnotu CEA, grading, pozitivitu resekcčních okrajů, přítomnost vaskulární či lymfatické invaze nebo perineurální šíření. (3)

8.1 Rozsah onemocnění (staging)

Zásadní vliv na prognózu onemocnění má rozsah onemocnění. To je vyjádřeno TNM klasifikací. Je známo, že prognóza se zhoršuje s vyšší stádiem onemocnění. V klinickém stádiu 0 a 1 je pětiletá pravděpodobnost na přežití 80 - 90%, oproti tomu ve stádiu 4 je pravděpodobnost jen 4 – 10 %. Ve stádiu 2 je pravděpodobnost 60 – 80 % a ve stádiu 3 je 50 – 60 %. (24)

8.2 Věk a celkový stav pacienta

Obecně platí, že čím vyšší věk pacienta, tím je i horší prognóza. U starších pacientů ve věku 75 - 80 let je horší celkový stav a je vyšší perioperační morbidita a mortalita. (24)

8.3 Grading

Grading je proces, kterým se určuje stupeň diferenciacce buněk v nádorové tkáni. Označujeme ho písmenem G. Používáme čtyři stupně, každý stupeň znamená chování nádoru od příznivých po vysoce agresivní. Nádory s vysokým gradem jsou asociovány s nepříznivou prognózou pacienta s kolorektálním karcinomem. (2)

8.4 Sérové onkomarkery

Sérové onkomarkery CEA a CA 19-9 mají u CRC vliv diagnostiku, sledování průběhu léčby a je možné je i využít k odhadu prognózy onemocnění. Jejich vysoké hodnoty mají vztah s nepříznivou prognózou. (24) (25)

8.5 Molekulárně-genetické faktory

Mutace onkogenů RAS (KRAS, NRAS) má u metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) negativní prediktivní význam pro účinnost inhibitorů receptoru

epidermálního růstového faktoru (EGFR). Vyskytuje se asi u 50 % nemocných, a využívá se zde cílená léčba založená na inhibici angiogeneze. (12)

Mutace genu BRAF je negativní prognostický faktor. Vyskytuje se asi u 8 - 12 % nemocných. Nádory, které nesou tuto mutaci jsou charakterizovány nízkým stupněm buněčné diferenciace, vyšší schopností migrace a metastazování. Pro tyto nádory je specifická a horší odpověď na systémovou protinádorovou léčbu a vyšší míra recidiv po radikálních resekcích metastáz. (12)

Dalším prognostickým markerem je mikrosatelitová nestabilita, kterou způsobuje defekt v genech pro opravu chybného párování bází DNA. Je přítomna u sporadických CRC v 15 %, u mCRC v 5 % a u nemocných s Lynchovým syndromem se vyskytuje v 90 %. (12)

8.6 Lokalizace primárního nádoru.

Rozdíly mezi pravostranným a levostranným CRC jsou známé. Liší se v biologických, molekulárních i imunologických faktorech. Mají i rozdílné odpovědi na léčbu. (4)

Pravostranné nádory rostou směrem ven, tedy k povrchu, s vyšším výskytem vzácných histologických typů. Mají špatnou prognózu a jsou rezistentní na anti-EGFR léčbu. Častěji vznikají na základě alternativní cesty karcinogeneze, zpravidla mají mutaci BRAF a KRAS. Vyskytují se spíše u žen a starších jedinců. Jsou také často diploidní. (4)

Pacienti s levostrannými nádory mají lepší prognózu a častěji se vyskytují u mužů. V případě nemutovaného wild type (wt) RAS profitují z anti-EGFR léčby. (4)

9 LOKÁLNÍ LÉČEBNÉ METODY

9.1 Endoskopická léčba

Endoskopická léčba se využívá u velmi častých stádií kolorektálního karcinomu. Je zde malé riziko šíření do lymfatických uzlin či jeho lokální recidiva. V současné době existují tři metody endoskopické resekce. Mezi tyto metody patří endoskopická polypektomie, endoskopická mukózní resekce (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD). (13) (14)

Endoskopická polypektomie spočívá v umístění polyektomické kličky na stopku stopkatého polypu, která je tvořena zdravou sliznicí a submukózou, a následně je přerušena kombinací mechanické síly při uzavírání kličky a elektrokoagulačního proudu. (13) (14)

Při endoskopické mukózní resekci se ploché léze odstraňují kličkou, po předchozí aplikaci různých roztoků. EMR je modifikací endoskopické polypektomie pro léze větší než 10 mm, které nejsou vhodné pro klasickou polypektomii. (13) (14)

Endoskopická submukózní disekce zahrnuje preparaci submukózy speciálními diatermickými noži. ESD umožňuje en bloc snesení rozsáhlých povrchových tumorů, je tedy vhodná především při podezření na submukózní invazi či při recidivě neoplastické léze. (13) (14)

9.2 Chirurgická léčba

Terapie ve stádiu I, II a III je zahajována chirurgickým výkonem, podle stádia CRC ji dělíme na léčbu radikální a paliativní. V případě orgánových metastáz, stádium IV, jsou možné i radikální výkony. Čím je stádium nižší, tím je větší naděje na kurativní výkon. Všechny případy stádia IV posuzuje multidisciplinární onkologická indikační komise. To platí i pro lokálně pokročilé tumory prorůstající do okolních tkání a případné lokální recidivy CRC. (4)

U nádorů rekta je vyšetření zahájeno anorektoskopickým vyšetřením a digitálním vyšetřením konečníku, mezi ně patří kolonoskopie či CT kolonografie. Cílem je stanovit TMN klasifikaci a staging pomocí zjištění celkového rozsahu onemocnění a pátrání po případných metastázách. Poté se provede CT vyšetření dutiny břišní, hrudníku a magnetická rezonance rekta. Alternativou k MR vyšetření konečníku může být transrektální ultrasonografie (TRUS). V případě potřeby můžeme také provést vyšetření MR jater, PET/CT či

PET/MR. Při volbě vhodné léčby se stanovují i hladiny onkomarkerů, zjištění mutací genů KRAS, BRAF a charakteristika odebrané nádorové tkáně. V případě postižení tračníku nádorem se indikuje kolonoskopie, CT kolonografie, CT hrudníku a CT břišní dutiny. (4)

U nádorů tračníku bez metastáz se neodkladně přistupuje k chirurgické léčbě, jejímž cílem je odstranit nádor i s okolního tlustého střeva a regionálními uzlinami. Neoadjuvantní léčba je zde indikována jen výjimečně. U nádorů konečníku bez metastáz zvažujeme, zda před chirurgickou léčbu bude vložena neoadjuvantní léčba v podobě předoperačního ozáření nádoru nebo ozáření s chemoterapií. Je zde nezbytné vyšetření pánve pomocí MR. U pacientů, kteří mají nádor tračníku a rekta s metastázemi, dáváme přednost odložení operace. U těchto pacientů zahajujeme léčbu systémovou chemoterapií, popřípadě v kombinaci s biologickou léčbou. V případě příznivé odezvi se přistupuje k chirurgické léčbě až po celkovém restagingu. (4)

Operace karcinomu tračníku zahrnuje odstranění tračníku i s jeho závěsy a lymfadenektomií. Minimální vzdálenost resekcího okraje od tumoru by měla být u karcinomu tračníku alespoň 5 cm. Většinou však bývá delší. Rozsah resekce závisí na povodí cévního zásobení. To umožňuje odstranění regionálních uzlin společně s případným nádorovým onemocněním a současně zachování maximální vitality ponechaných úseků střeva. Pravostranná hemikolektomie se provádí v případě, že se nádor vyskytuje v oblasti slepého střeva, vzestupného tračníku nebo i v proximální části jaterního ohbí pravého tračníku. U nádorů sestupného tračníku a tumorů esovité kličky se indikuje levostranná hemikolektomie. (4)

Operace konečníku patří k náročným operacím, pokud má být provedena radikálně a pokud mají zajistit pacientovi co nejlepší kvalitu života. Nádory rekta jsou děleny podle lokalizace na nádory orálního rekta, nádory středního rekta a na nádory dolního rekta. Nádory orálního rekta jsou výše než 10 cm a méně než 15 cm od anokutánního přechodu. Nádory středního rekta jsou takové, které jsou výše než 5 až 10 cm od anokutánního přechodu. A nádory dolního rekta jsou 0 až 5 cm od anokutánního rekta. Pro plánování operace je nezbytné, aby vzdálenost dolní hranice nádoru od anokutánního přechodu byla ověřena, změřena ano-rektoskopem a digitálním vyšetřením. Existuje několik typů operací konečníku. Nejčastěji se provádí odstranění konečníku s mezorektem a nebo odstranění celého konečníku s mezorektem i s řitním otvorem a svěrači. (4)

9.3 Radioterapie

Indikace radioterapie primárního nádoru jsou omezeny na oblast rekta. V léčebné strategii u karcinomu rekta má zevní frakcionovaná radioterapie své pevné místo. Hlavní použití radioterapie je v neoadjuvantním, adjuvantním a paliativním záměru. Zřídka je využívána i ke kurativnímu cíli. U karcinomu rekta se využívá hlavně zevní radioterapie. U níže položených nádorů lze využít i brachyterapii. Neoadjuvantní a adjuvantní radioterapie hraje důležitou roli u karcinomu rekta ve stádiu II a III, protože snižuje riziko lokálních recidiv. Radioterapie je také spojena s nezanedbatelnou toxicitou jak akutní, tak pozdní. S pozdní toxicitou souvisí zhoršení funkce svěrače, genitourinární toxicita, sexuální dysfunkce nebo hematologická toxicita. Radioterapie aplikovaná konkomitantně s chemoterapií fluoropyrimidinovým derivátem vede k lepší lokální kontrole a nižšímu počtu lokálních recidiv. Ale není zlepšeno celkové přežití. Radioterapie v kombinaci s chirurgickou léčbou může poskytovat výhody především ve snížení lokálních recidiv v pánvi, naopak není jednoznačně prokázán přínos prodloužení celkového přežití či přežití bez známek nemoci u pacientů. Výskyt recidiv po operaci je u stádia II 15 - 30 % a u stádia III 30 - 50 %. Radioterapie lze provést dvěma způsoby ozáření, a to krátký a dlouhý režim. (4) (15)

Krátký režim se provádí v průběhu jednoho týdne, kdy je aplikována dávka 5 Gy na frakci tedy s celkovou dávkou 25 Gy. Operace by měla být provedena do 10 dní od první frakce ozáření nebo 7 dní od ukončení radioterapie. U pacientů, kterým je 75 let a více, by měla být operace provedena do 3 dnů od ukončení radioterapie. Tento režim prokazatelně snižuje riziko lokální recidivy. Provádí se bez konkomitantní chemoterapie. V tomto režimu nedochází k downsizingu nádoru. (15)

Dlouhý režim radioterapie má výhodu ve schopnosti redukce objemu tumoru. Využívá se i v případě adjuvantní léčby. Jedná se o kombinaci s chemoterapií. Provádí se v 25-28 frakcích, kdy celková dávka je 45 Gy a 5,4 Gy se aplikuje jako boost. Mezi radioterapií a chirurgickou léčbou by měl být zachován rozestup 6-12 týdnů, kvůli vymizení akutní toxicity. Až u poloviny pacientů dochází k downsizingu nádoru. U některých pacientů může dojít i k downstagingu onemocnění nebo dokonce k úplnému zániknutí karcinomu. (15)

10 SYSTÉMOVÁ ONKOLOGICKÁ LÉČBA ROZDĚLENÁ DLE LÉČEBNÉHO ZÁMĚRU

10.1 Adjuvantní systémová léčba

Adjuvantní systémová léčba se nabízí pacientům po resekci kolorektálního karcinomu s cílem redukovat počet vzdálených recidiv nádoru zničení mikrometastáz. Tato forma léčby se uplatňuje u pacientů s onemocněním ve stadiu II a III. U pacientů ve stadiu II je indikována zejména u těch s vysokým rizikem recidivy, mezi které patří nízký počet resekováných uzlin (méně než 12), nízký stupeň diferenciacie nádoru, angioinvaze a vysoká hladina CEA. Adjuvantní systémová léčba ve stadiu II snižuje riziko úmrtí o 3 - 5 %. U pacientů ve stadiu III je plně indikována po kompletní resekci, kde zvyšuje pravděpodobnost přežití o přibližně 30 %. V posledních letech se využívá dvoudenní kontinuální podání 5-fluorouracil (5-FU) s opakováním každé dva týdny. V režimu FOLFOX se ke kontinuálně podávanému 5-FU podává oxaliplatinou. Prodlužuje tak ve III stádiu přežití bez nemoci (DFS) i celkové přežití (OS), ale zvyšuje toxicitu léčby. 5-FU lze také nahradit perorálním kapecitabinem v monoterapii. Také se dá využít v kombinaci s oxaliplatinou (režim XELOX). Nahrazením 5-FU je pro pacienty pohodlnější. Nemusíme pacientům zavádět centrální žilní katetr a pacienti nemusí tak často docházet do onkologických ambulancí. Adjuvantní léčba trvá 6 měsíců a měla by být zahájena zhruba 3-6 týdnů po operaci. Biologická terapie je v adjuvantní léčbě neúspěšná. (4) (14) (16)

10.2 Paliativní systémová léčba

Paliativní systémová léčba se využívá především u pacientů v metastatickém stádiu kolorektálního karcinomu. Cílem této léčby je prodloužení života pacienta a zmírnění vedlejších potíží a snaha udržet kvalitu života pacienta. V paliativní chemoterapii se využívá dvojkombinace 5-FU/ leucovorin s irinotecanem nebo oxaliplatinou. Nebo trojkombinace 5-FU/ leucovorin, irinotecan a oxaliplatinou. Prognózu nemocných výrazně zlepšila cílená léčba. Vyšetření molekulárních prediktivních markerů je před zahájením terapie velmi důležité. (12)

10.3 Cílená léčba

Cílená biologická léčba u pacientů s kolorektálním karcinomem patří mezi vysoce účinné metody léčby. Mechanismus biologické léčby je zaměřen proti molekulám nádorových buněk. Na rozdíl od chemoterapie, která je zaměřena proti genetické výbavě

nádorových buněk, ale zasahuje i zdravé buňky. Používá se samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií, kdy tím zvyšujeme účinnost léčby. (17)

10.3.1 Cílená léčba zaměřená na blokádu angiogeneze

Angiogeneze neboli novotvorba cév, je důležitým faktorem při fyziologickém růstu a vývoji tkání. Je také důležitá při rozvoji nádorového onemocnění. Jde o proces, při kterém dochází k růstu a tvorbě nových krevních cév z již existujících cév. S angiogenezí se nejčastěji setkáváme při hojení ran, regeneraci tkání nebo při patologických stavech, jako jsou nádory, kde nové kapiláry podporují růst nádoru dodáváním kyslíku a živin. (17) (18)

Faktor hrající důležitou roli v nádorové angiogenezi je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF). Tento faktor začne produkovat nádor, aby se vytvářeli nové cévy, které budou nádor zásobovat kyslíkem a živinami. Aktivitu VEGF blokuje humanizovaná monoklonální protilátka bevacizumab. Dá se také využít v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Je podáván formou intravenózní infuze v dávce 5 mg/kg tělesné hmotnosti každé 2 týdny nebo 7,5 mg/kg každé 3 týdny. Nežádoucími účinky jsou arteriální hypertenze, tromboembolická nemoc, krvácení nebo zhoršené hojení ran. (17) (18)

10.3.2 Cílená léčba zaměřená na blokádu EGFR signální dráhy

Expresie epidermálního růstového faktoru (EGFR) je silnější u nádorových buněk v oblastech s nejhlubší invazí nádoru a koreluje s jeho metastatickým potenciálem. Je detekována u cca 50 % pacientů s CRC, má souvislost s progresí nádoru, horší prognózou a sníženou sensitivitou k chemoterapii. (19) (20)

Důsledek mutace onkogenu KRAS je zablokování GTPázové aktivity proteinu a jeho trvalé aktivace. KRAS poté vysílá stimulační signál směrem k jádru nádorové buňky, bez ohledu na stimulaci EGRF ligandem nebo jeho zablokování monoklonální protilátkou. (19) (20)

10.3.3 Cílená léčba zaměřená na blokádu BRAF

Nejčastější varianta mutace u mCRC je mutace V600E genu BRAF. Non-V600E mutace BRAF, zejména u levostranných nádorů, naznačují příznivější prognózu u pacientů s kolorektálním karcinomem. Monoterapie inhibitory BRAF, konkrétně vemurafenibem, vykazuje pouze 5 % účinnost u pacientů s mutací BRAF V600E. Vzhledem k tomu se zkoumají kombinované terapie, přičemž dvojkombinace anti-EGFR terapie a inhibitory BRAF jsou

považovány za nedostatečně účinné. Trojkombinace, která zahrnuje anti-EGFR protilátku, inhibitor BRAF a inhibitor MEK, je však účinnější. (21)

V rámci studie BEACOM byly zkoumány různé léčebné režimy, včetně tripletu (enkorafenib, binimetinib a cetuximab), dubletu (enkorafenib a cetuximab) nebo kombinací dle preference lékaře, například cetuximab a irinotekan nebo cetuximab a FOLFIRI. Výsledky studie naznačují, že léčba trojkombinací má pozitivní vliv na prodloužení celkového přežití a progresi bez onemocnění. Medián celkového přežití pro pacienty léčené jak trojkombinací, tak dubletem, dosahuje 9,3 měsíce. Celkově lze tedy konstatovat, že kombinované terapie, zejména trojkombinace, mohou být účinné při léčbě CRC s mutací BRAF V600E, což podporuje výsledky studie BEACOM. (21)

10.3.4 Cílená léčba zaměřená na blokádu HER2/neu

Inhibice HER2 není omezena pouze na léčbu kolorektálního karcinomu. Využívá se také při terapii karcinomu prsu a žaludku. U CRC je zvýšená exprese HER2 negativním prediktivním znakem pro odpověď na anti-EGFR terapii, ale zároveň slouží jako pozitivní indikátor účinnosti anti-HER2 terapie. Studie HERACLES prokázala, že 30 % pacientů s rezistentním CRC na standardní léčbu dosáhlo odpovědi na kombinaci lapatinibu a trastuzumabu. Pozitivita HER2 byla stanovena imunohistochemicky na základě nadměrné exprese nebo pomocí fluorescenční in situ hybridizace prokázané amplifikace genu. (4)

10.4 Imunoterapie

Imunoterapie hraje stále větší roli v léčbě kolorektálního karcinomu. U CRC imunoterapie cílí na posílení schopnosti imunitního systému, rozpoznávat a ničit nádorové buňky. V posledních letech se imunoterapie v podobě checkpoint inhibitorů stala součástí terapeutických postupů pro různé typy malignit. U mnoha solidních nádorů došlo k zásadní změně prognózy pacientů s metastatickým onemocněním díky zavedení imunoterapie. U některých pacientů může tato terapie vést k dlouhodobé stabilizaci metastatického onemocnění. (22) (23)

Imunitní checkpointy, jako jsou PD-1, PD-L1 a CTLA-4, jsou fyziologické kontrolní body, které brání rozvoji autoimunitní reakce. Tyto checkpointy hrají klíčovou roli v udržování rovnováhy v imunitním systému tím, že regulují aktivity T-lymfocytů a brání nadměrné imunitní odpovědi, která by mohla poškodit vlastní tkáň. Naopak, nádorové buňky mohou využít tyto checkpointy k tomu, aby potlačily účinnost imunitní odpovědi, což jim umožňuje uniknout od zničení imunitním systémem. V terapeutickém kontextu byly vyvinuty léky

nazývané checkpoint inhibitory, které blokují interakce mezi checkpointy a jejich ligandy. Tímto způsobem mohou zesílit imunitní odpověď a pomoci imunitnímu systému v útoku proti nádorovým buňkám. (22) (23)

Snažíme se zacílit na nádory s velkou mutační zátěží, což je časté v případě poškození mismatch-repair proteinů (dMMR) a následné mikrosatelitové nestability (MSI). Tumory s těmito charakteristikami jsou obvykle způsobeny zárodečnou mutací v některém z mismatch-repair genů (MMR) v případě Lynchova syndromu nebo epigenetickou inaktivací. (22) (23)

PRAKTICKÁ ČÁST

11 CÍL A ÚKOLY PRÁCE

11.1 Hlavní cíl

Hlavním cílem této bakalářské práce je, jak vybrané prognostické faktory ovlivnily prognózu pacienta.

12 PŘEDPOKLADY/ HYPOTÉZY PRO KVANTITATIVNÍ VÝZKUM

1. Předpokládáme, že kolorektální karcinom postihuje více mužů než ženy, a to ve věku mezi 55 - 75 lety.
2. Předpokládáme, že pacienti s diagnózou kolorektální karcinom umírají ve věku mezi 75 - 80 lety.
3. Předpokládáme, že starší pacienti mají kratší dobu přežití než ti mladší.
4. Předpokládáme, že pacienti s nádory ve stádiu G3 a G4 mají kratší dobu přežití než pacienti s onemocněním ve stádiu G1 a G2.
5. Předpokládáme, že pacienti s vyššími hodnotami onkomarkerů CEA a CA 19-9 mají kratší dobu přežití než pacienti s hodnotami v normálu.
6. Předpokládáme, že pacienti s mutacemi genů RAS a BRAF mají kratší dobu přežití než pacienti bez mutace genů.
7. Předpokládáme, že pacienti s lokalizací primárního tumoru na pravé straně mají kratší dobu přežití než pacienti s lokalizací primárního tumoru na levé straně.

13 CHARAKTERISTIKA SLEDOVANÉHO SOUBORU

Pro kvantitativní výzkum byl vybrán soubor 93 pacientů, kteří měli diagnózu kolo-
rektální karcinom. Do tohoto souboru byli zařazeni i ti pacienti, kteří podstoupili léčbu před
10 lety z důvodu dostatečně dlouhého horizontu pro sledování. Diagnóza byla stanovena od
3. 11. 2014 do 4. 5. 2023. Data byla získána z Onkologické a radioterapeutické kliniky ve
Fakultní nemocnici v Plzni z databáze Medicalc. Informace byly poskytnuty se souhlasem
Fakultní nemocnice Plzeň.

14 METODIKA PRÁCE

V praktické části byla zvolena metoda kvantitativního výzkumu. U tohoto výzkumu byla analyzována a statisticky zpracována data z databáze Fakultní nemocnice v Plzni na Onkologické a radioterapeutické klinice. Data byla zpracována do tabulek a grafů pro lepší přehlednost.

15 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT

Do statického výzkumu bylo zahrnuto 93 pacientů s diagnózou kolorektální karcinom. Diagnóza byla stanovena od 3. 11. 2014 do 4. 5. 2023. Soubor obsahuje pacienty všech věkových kategorií. Jsou v něm zahrnuti muži i ženy. Do tohoto souboru byli zařazeni i ti pacienti, kteří podstoupili léčbu před 10 lety z důvodu dostatečně dlouhého horizontu pro sledování. Tento soubor byl následně zpracován do 10 grafů a 10 tabulek s podrobným popisem.

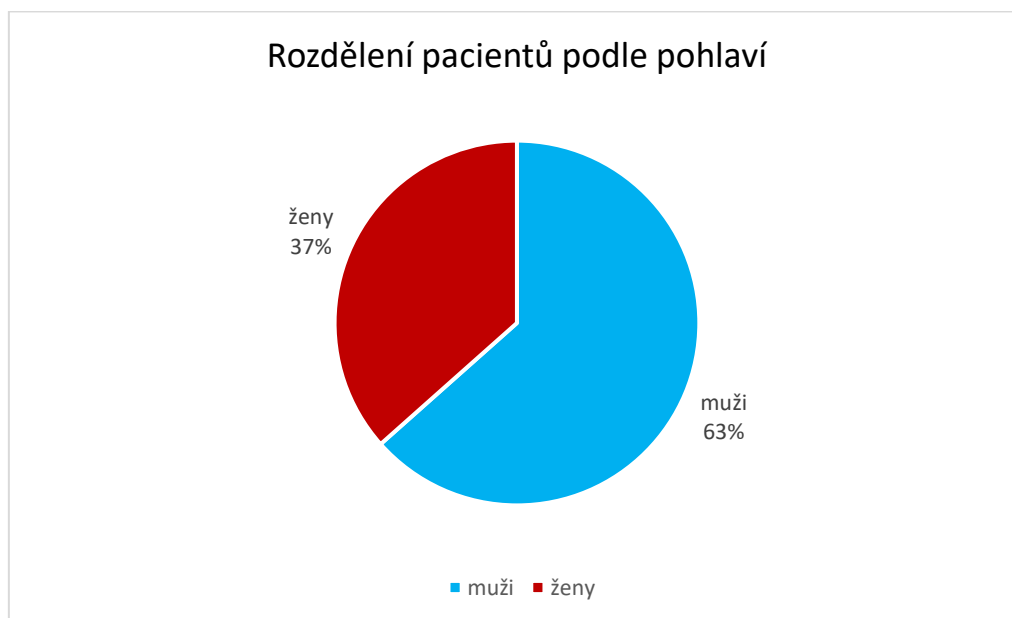
15.1 Rozdělení pacientů podle pohlaví

Tabulka 1 Rozdělení pacientů podle pohlaví

POHLAVÍ	MUŽI	ŽENY
POČET PACIENTŮ	59	34

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 1 Rozdělení pacientů podle pohlaví



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 1 a Grafu 1 je znázorněno pohlaví pacientů s kolorektálním karcinomem ve všech věkových kategoriích. Hypotézou je, že kolorektální karcinom postihuje více muže než ženy. Z celkového počtu 93 pacientů, kteří mají diagnózu kolorektální karcinom, bylo potvrzeno, že 34 žen a 59 mužů je postiženo tímto onemocněním.

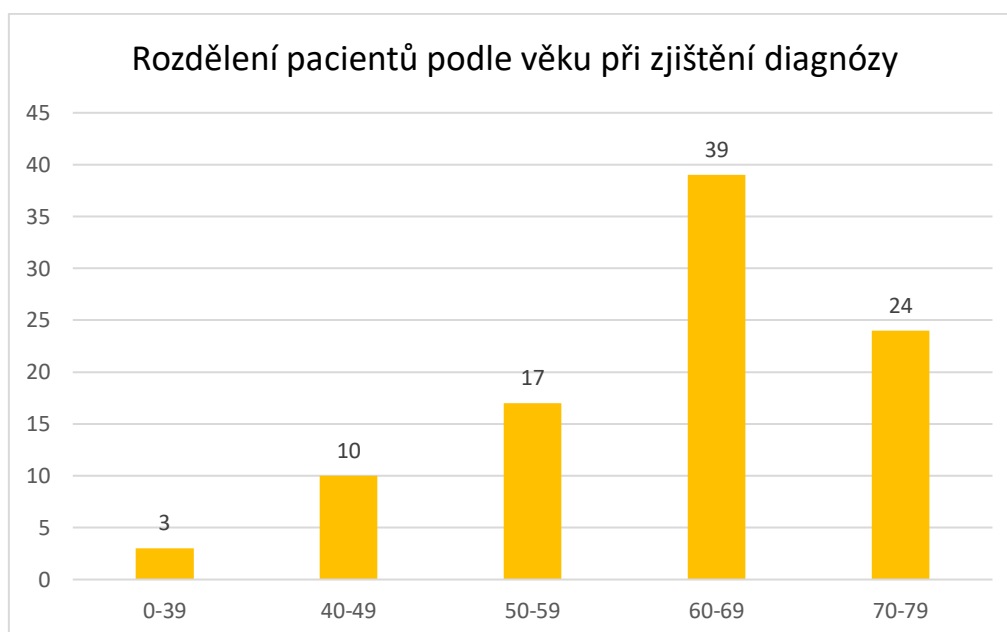
15.2 Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy

Tabulka 2 Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy

VĚKOVÁ KATEGORIE	0 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
POČET PACIENTŮ	3	10	17	39	24

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 2 Rozdělení pacientů podle věku při zjištění diagnózy



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Tabulka 2 a Graf 2 ukazují věkové rozložení pacientů s kolorektálním karcinomem při zjištění diagnózy. Hypotézou je, že kolorektální karcinom se nejčastěji vyskytuje v letech mezi 55-75 lety. Byl rozebrán soubor 93 pacientů. V rozmezí do 39 let byl diagnostikován kolorektální karcinom u 3 pacientů. Z toho 2 pacientky ve věku 27 a 39 let a jeden muž ve věku 34 let. V rozmezí od 40 do 49 let bylo diagnostikováno 10 pacientů. V rozmezí 50 až 59 let bylo diagnostikováno 17 pacientů. V rozmezí od 60 do 69 let bylo diagnostikováno nejvíce pacientů, a to 39. A v rozmezí 70 až 79 let byla určena diagnóza u 24 pacientů.

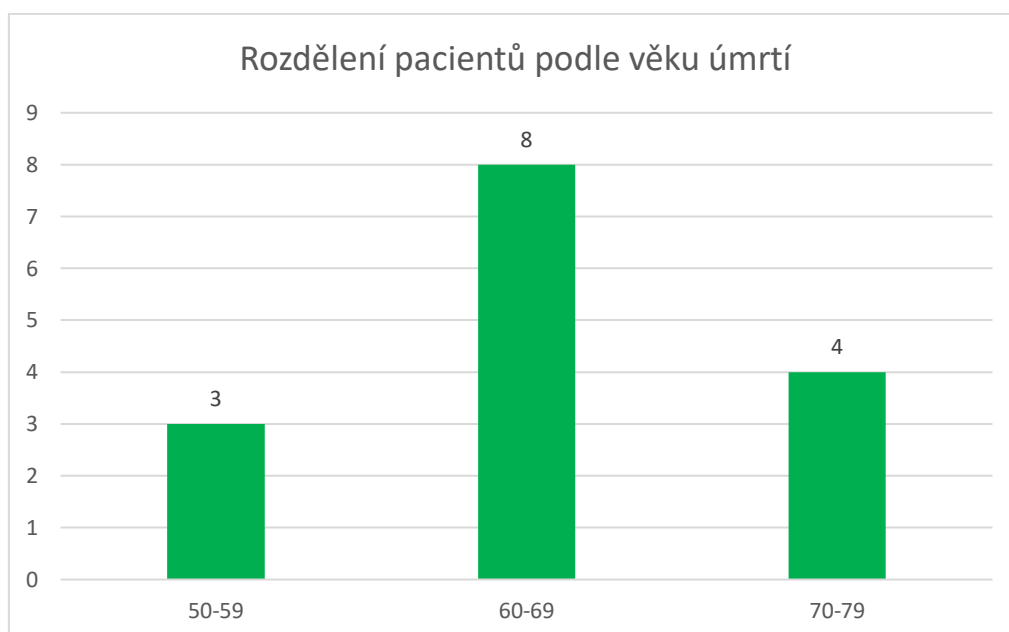
15.3 Rozdělení pacientů podle věku úmrtí

Tabulka 3 Rozdělení pacientů podle věku úmrtí

VĚKOVÁ KATEGORIE	50 - 59	60 - 69	70 - 79
POČET PACIENTŮ	3	8	4

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 3 Rozdělení pacientů podle věku úmrtí



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 3 a Grafu 3 jsou znázorněny výsledky ve věkových kategoriích pacientů s kolorektálním karcinomem při úmrtí. Hypotézou je, že pacienti nejčastěji umírají ve věku mezi 75 – 80 lety. Ze souboru 93 pacientů zemřelo 15 pacientů. Ve věku od 50 do 59 let zemřeli 3 pacienti, všichni byli muži. Ve věkové kategorii 60 až 69 let zemřelo 8 pacientů, z toho 4 byli muži a 4 ženy. A ve věkovém rozmezí mezi 70 až 79 lety zemřeli 4 pacienti, z toho všichni byli muži.

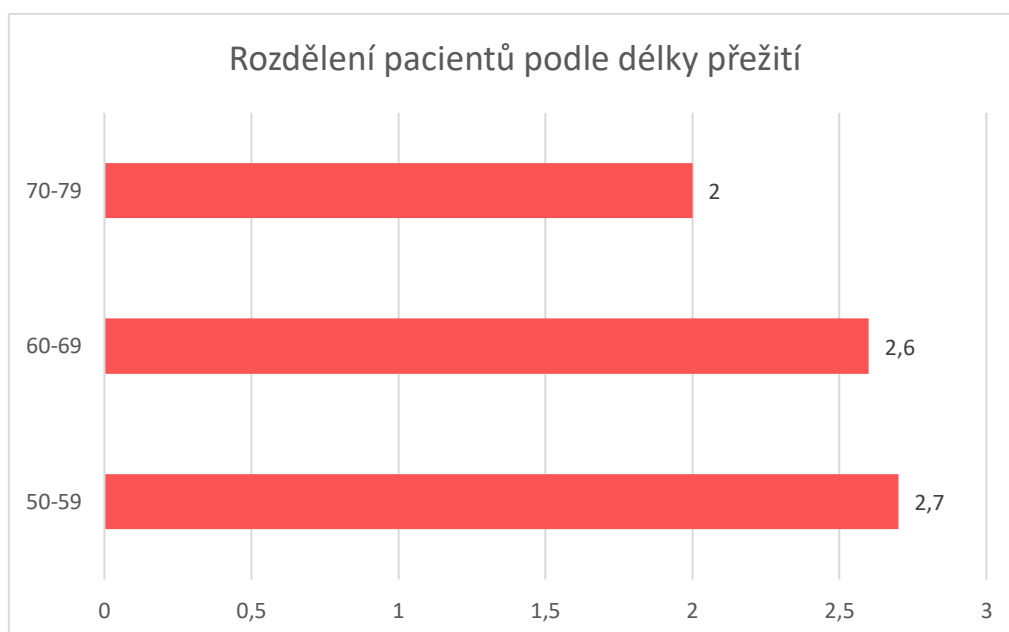
15.4 Rozdělení pacientů podle délky přežití

Tabulka 4 Rozdělení pacientů podle délky přežití

VĚKOVÉ ROZMEZÍ	50 - 59	60 - 69	70 - 79
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	2,7	2,6	2

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 4 Rozdělení pacientů podle délky přežití



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 4 a v Grafu 4 jsou znázorněny věkové rozmezí a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že starší pacienti mají kratší dobu přežití než ti mladší. Celkem zemřelo 15 pacientů. U pacientů ve věku od 50 do 59 let je v průměru doba přežití 2,7 let. Ve věkové kategorii 60 až 69 let je doba přežití pacientů v průměru 2,6 let. A u pacientů mezi lety 70 a 79 je v průměru doba přežití 2 roky.

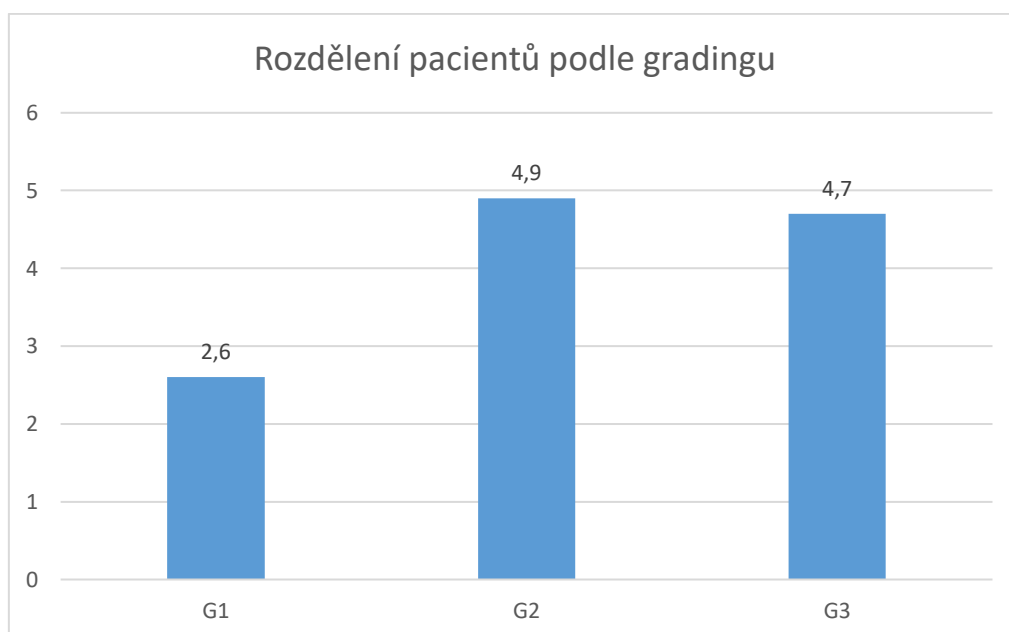
15.5 Rozdělení pacientů podle gradingu

Tabulka 5 Rozdělení pacientů podle gradingu

GRADING	G1	G2	G3
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	2,6	4,9	4,7

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 5 Rozdělení pacientů podle gradingu



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 5 a Grafu 5 je znázorněn grading a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti ve stádiu G3 a G4 mají kratší dobu přežití než ti ve stádiu G1 a G2. Z celkových 93 pacientů byl grading stanoven u 59 pacientů. Ve stádiu G1 bylo diagnostikováno 16 pacientů, ve stádiu G2 bylo diagnostikováno 35 pacientů a 8 pacientů bylo diagnostikováno ve stádiu G3. Průměrná doba přežití ve stádiu G1 je 2,6 let, ve stádiu G2 je 4,9 let a ve stádiu G3 je průměrná doba přežití 4,7 let.

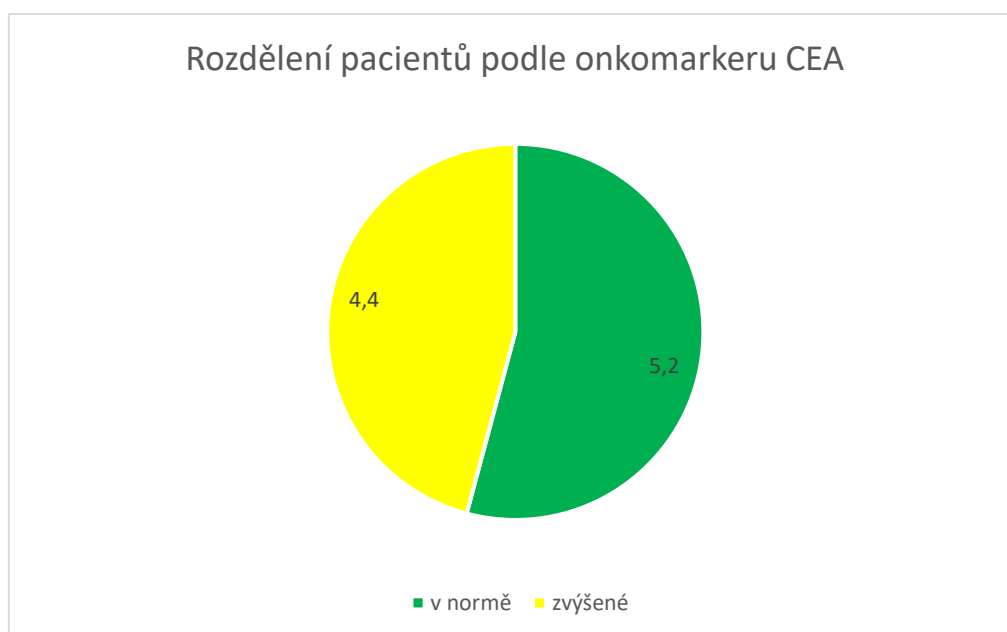
15.6 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CEA

Tabulka 6 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CEA

HODNOTY ONKOMARKERU CEA	V NORMĚ	ZVÝŠENÉ
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	5,2	4,4

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 6 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CEA



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 6 a v Grafu 6 jsou hodnoty onkomarkeru CEA a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti se zvýšenou hladinou onkomarkeru CEA mají kratší dobu přežití než pacienti s hladinou onkomarkeru v normě. Z celkových 93 pacientů byl tento onkomarker vyšetřen u 83 pacientů. 42 pacientů má hladinu onkomarkeru v normě. A 41 pacientů má zvýšenou hladinu onkomarkeru CEA. U pacientů se zvýšenou hladinou onkomarkeru CEA je průměrná doba přežití 4,4 roky a u pacientů, kteří mají hladinu v normě je průměrná doba přežití 5,2 let.

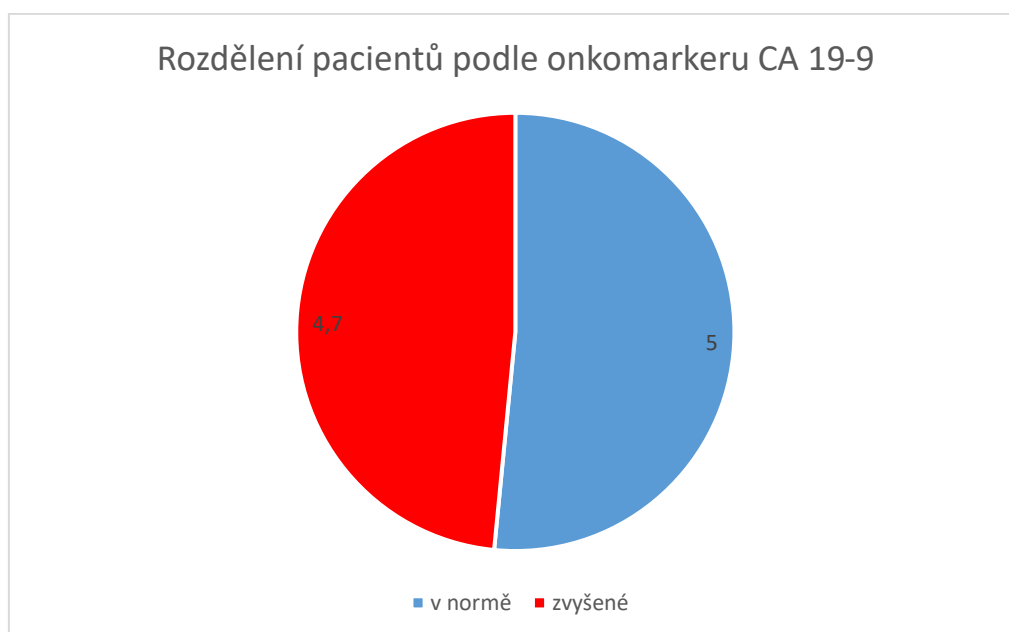
15.7 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9

Tabulka 7 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9

HODNOTY ONKOMARKERU CEA	V NORMĚ	ZVÝŠENÉ
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	5,0	4,7

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 7 Rozdělení pacientů podle onkomarkeru CA 19-9



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 7 a v Grafu 7 jsou hodnoty onkomarkeru CA 19-9 a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti se zvýšenou hladinou onkomarkeru CA 19-9 mají kratší dobu přežití než pacienti s hladinou onkomarkeru v normě. Z celkových 93 pacientů byl tento onkomarker vyšetřen u 83 pacientů. 61 pacientů má hladinu onkomarkeru v normě. A 22 pacientů má zvýšenou hladinu onkomarkeru CA 19-9. U pacientů se zvýšenou hladinou onkomarkeru CA 19-9 je průměrná doba přežití 5 let a u pacientů, kteří mají hladinu v normě je průměrná doba přežití 4,7 let.

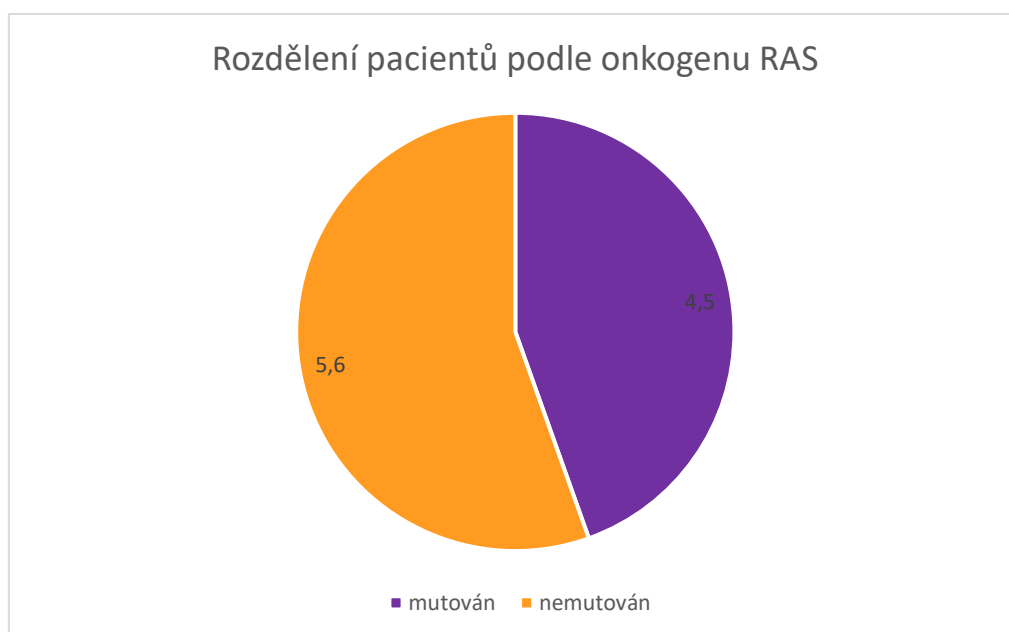
15.8 Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS

Tabulka 8 Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS

ONKOGEN RAS	MUTOVÁN	NEMUTOVÁN
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	4,5	5,6

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 8 Rozdělení pacientů podle onkogenu RAS



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 8 a v Grafu 8 je rozdělení onkogenu RAS a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti s mutovaným RAS onkogenem mají kratší dobu přežití než pacienti s nemutovaným RAS onkogenem. Z celkových 93 pacientů byl onkogen vyšetřen u 62 pacientů. 48 pacientů mělo mutovaný onkogen RAS. A u 14 pacientů byl onkogen RAS nemutován. U pacientů s mutovaným onkogenem RAS je průměrná doba přežití 4,5 let a u pacientů, kteří měli nemutovaný onkogen RAS je průměrná doba přežití 5,6 let.

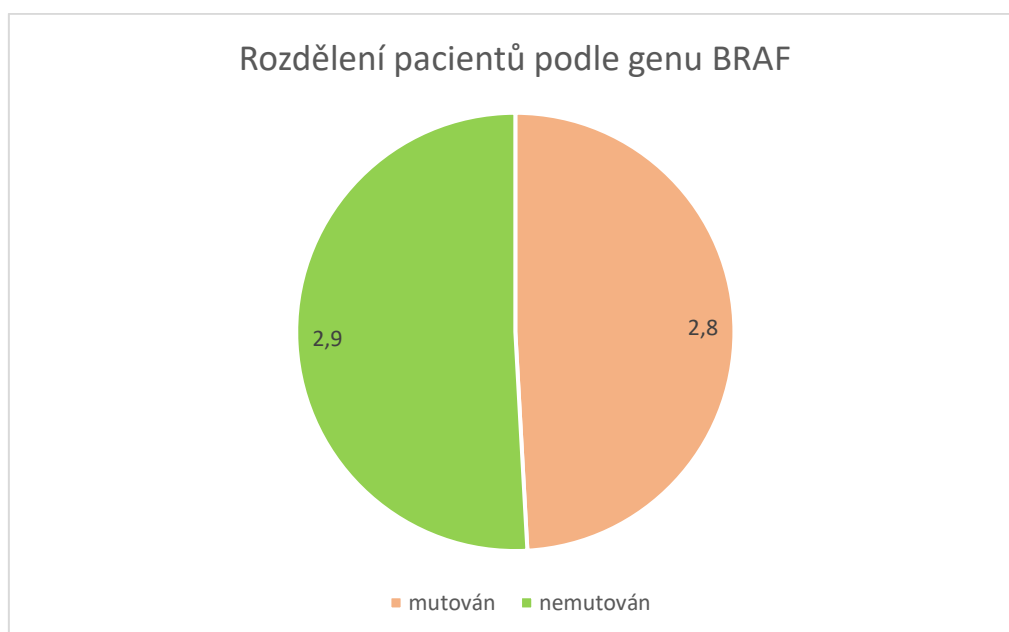
15.9 Rozdělení pacientů podle genu BRAF

Tabulka 9 Rozdělení pacientů podle genu BRAF

GEN BRAF	MUTOVÁN	NEMUTOVÁN
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	2,8	2,9

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 9 Rozdělení pacientů podle genu BRAF



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 9 a v Grafu 9 je rozdělení genu BRAF a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti s mutovaným BRAF genem mají kratší dobu přežití než pacienti s nemutovaným BRAF genem. Z celkových 93 pacientů byl gen vyšetřen u 24 pacientů. 15 pacientů mělo mutovaný gen BRAF. A u 9 pacientů byl gen BRAF nemutován. U pacientů s mutovaným BRAF genem je průměrná doba přežití 2,8 let a u pacientů, kteří měli nemutovaný BRAF gen je průměrná doba přežití 2,9 let.

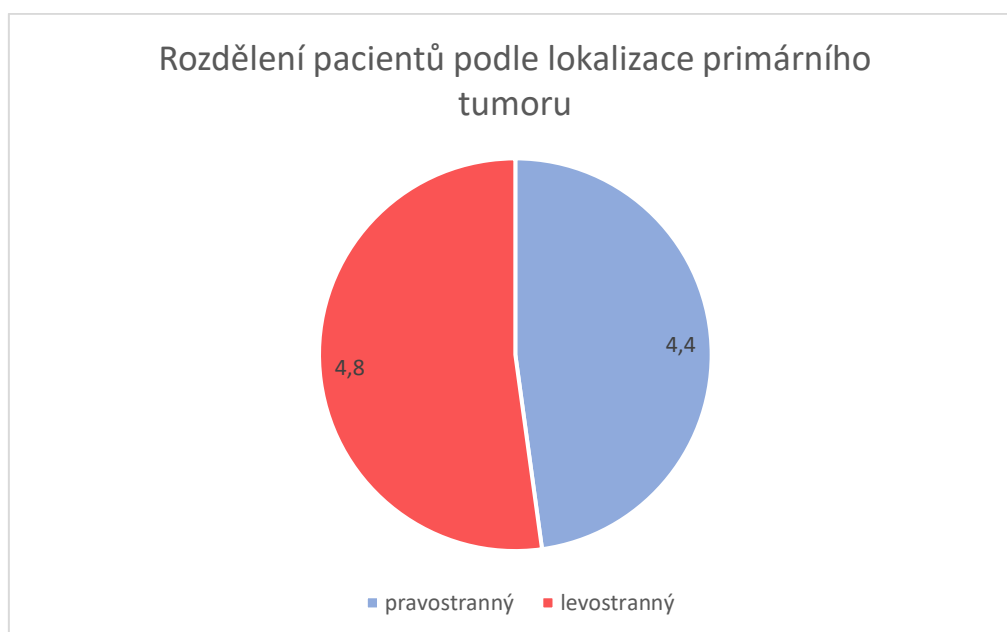
15.10 Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru

Tabulka 10 Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru

LOKALIZACE	PRAVOSTRANNÝ	LEVOSTRANNÝ
PRŮMĚRNÁ DOBA PŘEŽITÍ	4,4	4,8

Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

Graf 10 Rozdělení pacientů podle lokalizace primárního tumoru



Zdroj: Vlastní, data FN Plzeň

V Tabulce 10 a v Grafu 10 je zobrazena lokalizace primárního tumoru a průměrná doba přežití pacientů. Hypotézou je, že pacienti s lokalizací primárního tumoru na pravé straně mají kratší dobu přežití než pacienti s lokalizací primárního tumoru na levé straně. Z celkových 93 pacientů, 30 pacientů mělo lokalizovaný primární tumor na pravé straně. A 63 pacientů mělo lokalizovaným tumorem na levé straně. U pacientů s pravostranným nádorem je doba průměrná doba přežití 4,4 roky. A u pacientů s lokalizovaným levostranným nádorem je doba přežití v průměru 4,8 let.

DISKUZE

Praktická část se zaměřuje na kvantitativní výzkum. Zabývá se analýzou a sběrem dat zkoumaného souboru pacientů, kteří prošli Onkologickou a radioterapeutickou klinikou ve Fakultní nemocnici v Plzni. U těchto pacientů byla stanovena diagnóza kolorektální karcinomu. Do celkového souboru bylo zahrnuto 93 pacientů. Do tohoto souboru byli zařazeni i ti pacienti, kteří podstoupili léčbu před 10 lety z důvodu dostatečně dlouhého horizontu pro sledování. Získaná data byla analyzována a statisticky zpracována podle kritérií. Kritéria byla pohlaví, věk pacientů, délka přežití, grading, onkomarkery, mutace genů a lokalizace primárního tumoru. Vzhledem k obtížnému statistickému zpracování jsou uvedeny průměry nikoliv mediány. Průměr může být významně zkreslen extrémními hodnotami.

První analýza zkoumala složení pacientů na základě pohlaví. Hypotéza byla, že kolorektální karcinom postihuje více muže než ženy, a to ve věku mezi 55 – 75 lety. Z výzkumu vyplynulo, že počet mužů byl 59 a počet žen byl 34. V procentech to bylo 63 % a 37 %. Věkové kategorie byly rozděleny do pěti skupin. V celkovém počtu bylo nejvíce diagnostikovaných pacientů ve věku 60 – 69 let. Druhou nejpočetnější skupinou byla věková kategorie 70 – 79 let. Třetí skupinou byla kategorie 50 – 59 let. Hypotéza byla potvrzena. Kniha Kolorektální karcinom od prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc., uvádí, že tímto onemocněním jsou častěji postiženi muži ve věku mezi 55 – 75 lety. Muži 60 % a ženy 40 %. (4) Výsledky analýzy se téměř shodují s touto literaturou. Důvodem vzniku kolorektálního karcinomu je i životní styl. Lze předpokládat, že muži mají horší životní styl než ženy.

Druhá analýza zkoumala složení pacientů na základě věku při úmrtí. Věkové kategorie byly rozděleny do tří skupin. Hypotéza byla, že pacienti s diagnózou kolorektální karcinomu umírají ve věku mezi 75 – 80 lety. V počtu patnácti pacientů bylo nejvíce úmrtí pacientů ve věku 60 – 69 let. Druhou nejpočetnější skupinou byla věková kategorie 70 – 79 let a třetí byla kategorie 50 – 59 let. Hypotéza byla vyvrácena. Kniha Kolorektální karcinom od prof. MUDr. Luboše Petruželky, CSc., uvádí, že v české populaci se pacienti s kolorektálním karcinomem dožijí 76 – 82 let. (4) Výsledky analýzy se neshodují s touto literaturou. Důvodem úmrtí pacientů ve starším věku může být vyšší perioperační morbidita a mortalita.

Třetí analýza zkoumala složení pacientů na základě věku a průměrné doby přežití. Věkové kategorie byly rozděleny do tří skupin. Hypotéza byla, že starší pacienti mají kratší dobu přežití než ti mladší. V počtu patnácti zemřelých pacientů měli nejkratší dobu přežití ve věkovém rozmezí mezi 70 – 79 lety. Druhá skupina pacientů s nejkratší dobou přežití

byla skupina ve věku 60 – 69 let a třetí skupina byla ve věkové kategorii 50 – 59 let. Hypotéza byla potvrzena. Důvodem kratší doby přežití u starších pacientů je, že jsou náchylnější i k jiným onemocněním a mají nižší regenerační potenciál.

Čtvrtá analýza se zabývala složením pacientů na základě gradingu. Hypotéza byla, že pacienti s nádory ve stádiu G3 a G4 mají kratší dobu přežití než pacienti s onemocněním ve stádiu G1 a G2. Z počtu 59 pacientů byla nejkratší doba přežití 2,6 let ve stádiu G1. Druhá nejkratší doba přežití byla 4,7 let ve stádiu G3 a třetí byla 4,9 let ve stádiu G2. Hypotéza byla vyvrácena. Doktorská disertační práce MUDr. Ondřeje Šorejse, Ph.D., uvádí, že pacienti ve stádiu G3 a G4 mají horší prognózu. (24) Výsledky analýzy se neshodují s touto literaturou. Důvodem může být celkový stav pacienta nebo zvolený typ léčby. Důvodem také může být malý vzorek pacientů.

Pátá analýza zkoumala složení pacientů na základě onkomarkerů CEA a CA 19-9. Hypotéza byla, že pacienti se zvýšenými hodnotami onkomarkerů CEA a CA 19-9 mají horší prognózu než pacienti s hodnotami onkomarkerů v normě. Onkomarker CEA byl stanoven u 83 pacientů. Kratší doba přežití byla u pacientů se zvýšenými hodnotami, a to 4,4 roky. U pacientů s hladinou v normě byla doba přežití 5,2 roky. Onkomarker CA 19-9 byl stanoven také u 83 pacientů. Kratší doba přežití byla u pacientů se zvýšenými hodnotami, a to 4,7 let. U pacientů s hladinou onkomarkeru v normě byla doba přežití 5 let. Hypotéza byla potvrzena. Doktorská disertační práce MUDr. Ondřeje Šorejse, Ph.D., uvádí, že pacienti s vyššími hodnotami onkomarkerů CEA a CA 19-9 mají horší prognózu. (24) Výsledky analýzy se shodují s touto literaturou. Důvodem kratší doby přežití u pacientů se zvýšenými hodnotami onkomarkerů CEA a CA 19-9 je, že zvýšené hladiny mohou signalizovat pokročilé stádium rakoviny nebo, že je rakovina odolnější vůči léčebným metodám.

Šestá analýza se zabývala složením pacientů na základě mutací genů RAS a BRAF. Hypotézou bylo, že pacienti s mutacemi genů RAS a BRAF mají kratší dobu přežití než pacienti bez mutace těchto genů. U 62 pacientů byl vyšetřen onkogen RAS. Pacienti s mutací onkogenu RAS měli kratší dobu přežití, a to 4,5 let. Pacienti bez mutace onkogenu RAS měli průměrnou dobu přežití 5,6 let. Gen BRAF byl stanoven u 24 pacientů. Pacienti s mutací genu BRAF měli kratší dobu přežití, a to 2,8 let. Pacienti bez mutace genu BRAF měli dobu přežití 2,9 let. Hypotéza byla potvrzena. Kniha *Metastazující kolorektální karcinom* od doc. MUDr. Jana Bauera, CSc. MBA, uvádí, že pacienti s mutacemi genů RAS a BRAF mají kratší dobu přežití. (3) Výsledky analýzy se shodují s touto literaturou. Důvodem, proč byl

gen BRAF stanoven pouze u 24 pacientů je, že se tento gen stanovuje až u paliativní léčby. Důvodem kratší doby přežití u pacientů s mutacemi RAS a BRAF je, že tyto mutace mohou vést k agresivnějšímu chování nádoru nebo mohou způsobit rezistenci nádorových buněk vůči léčbě.

Sedmá analýza zkoumala složení pacientů na základě lokalizace primárního tumoru. Hypotéza byla, že pacienti s lokalizací primárního tumoru na pravé straně mají kratší dobu přežití než pacienti s lokalizací primárního tumoru na levé straně. Z celkových 93 pacientů mělo 30 pacientů lokalizovaný primární tumor na pravé straně a také kratší dobu přežití 4,4 roky. U 63 pacientů byl primární tumor lokalizovaný na levé straně. Doba přežití byla 4,8 let. Hypotéza byla potvrzena. Kniha *Metastazující kolorektální karcinom* od doc. MUDr. Jana Bauera, CSc. MBA, uvádí, že pacienti s lokalizovaným pravostranným primárním tumorem mají horší prognózu a kratší dobu přežití než pacienti s lokalizací primárního tumoru na levé straně. (3) Výsledky analýzy se shodují s touto literaturou. Důvodem kratší doby přežití u pacientů s pravostranným kolorektálním karcinomem je, že tumory na pravé straně jsou hůře detekovatelné a mají agresivnější histologický typ.

Ze sedmi hypotéz, které byly určeny na základě předpokladů, bylo celkem pět hypotéz potvrzeno a dvě hypotézy byly vyvráceny.

ZÁVĚR

Kolorektální karcinom se může vyskytnout u kteréhokoliv člověka, v jakémkoli věku. Je velmi časté maligní onemocnění nejen v České republice.

Cílem práce bylo zkoumat, jak vybrané prognostické faktory mají vliv na prognózu pacienta.

V teoretické části byla popsána anatomie tlustého střeva a rektu. Dále byla popsána epidemiologie a rizikové faktory, které byly rozděleny na endogenní a exogenní. V následujících kapitolách byla popsána diagnostika, staging a prevence, která byla rozdělena na primární a sekundární. Poté byly popsány vybrané prognostické a prediktivní faktory. Závěrečnou kapitolou byly možnosti léčby kolorektálního karcinomu rozděleny na lokální a systémovou.

V praktické části byl analyzován soubor pacientů, kteří prošli Onkologickou a radiotherapeutickou klinikou ve FN Plzeň. Výsledky ukázaly, že kolorektální karcinom postihuje více muže. Nejvíce diagnostikovaných pacientů bylo ve věkové kategorii 60 – 69 let. Ve stejné věkové kategorii zemřelo i nejvíce pacientů. Výsledky dále ukázaly, že pacienti ve věku 70 – 79 let mají nejkratší dobu přežití. Po zaměření na vybrané prognostické faktory bylo zjištěno, že pacienti mají kratší dobu přežití ve stádiu G1 a nikoliv G3. Důvodem může být celkový stav pacienta nebo zvolený typ léčby. Dalšími analyzovanými prognostickými faktory byl stav hladiny onkomarkerů CEA a CA 19-9, kde bylo zjištěno, že pacienti s vyššími hodnotami onkomarkerů mají kratší dobu přežití. Kratší dobu přežití mají i pacienti s mutacemi genů RAS a BRAF. A pacienti s lokalizací primárního tumoru na pravé straně mají kratší dobu přežití.

Závěrem lze říci, že prognostické faktory jsou nedílnou součástí tohoto onemocnění. Díky nim je možné určit prognózu pacienta.

SEZNAM LITERATURY

1. **GRIM, Miloš, DRUGA, Rastislav a NAŇKA, Ondřej.** *Základy anatomie - 3a. trávicí a dýchací systém.* 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha : Galén, 2022. ISBN 978-80-7492-577-1.
2. **BÜCHLER, Tomáš.** *Obecná onkologie.* Praha : Maxdorf s.r.o., 2019. ISBN 978-80-7345-617-7.
3. **BAUER, Jan.** *Metastazující kolorektální karcinom.* Praha : Maxdorf s.r.o., 2022. ISBN 978-80-7345-730-3.
4. **PETRUŽELKA, Luboš.** *Kolorektální karcinom.* Praha : Farmakon Press, spol. s.r.o., 2018. ISBN 978-80-906589-7-4.
5. **BÜCHLER, Tomáš.** *Speciální onkologie.* 2., aktualizované a doplněné vydání. Praha : Maxdorf s.r.o., 2020. ISBN 978-80-7345-651-1.
6. Rizikové faktory. *Kolorektální karcinom.* [Online] 2022. [Citace: 2. Leden 2024.] <https://www.kolorektalni-karcinom.cz/rizikove-faktory>. ISSN 1804-1817.
7. **SEIFERT, Bohumil.** *Screening kolorektálního karcinomu.* 2. rošířené vydání. Praha : Maxdorf s.r.o., 2015. ISBN 978-80-7345-444-9.
8. **NOVOTNÝ, Jan, VÍTEK, Pavel a KLEIBL, Zdeněk.** *Onkologie v klinické praxi.* 3., přepracované a doplněné vydání. Praha : Mladá fronta a.s., 2019. ISBN 978-80-204-5103-3.
9. **VOKURKA, Samuel a TESAŘOVÁ, Petra.** *Onkologie v kostce.* Praha : Current Media s.r.o., 2018. ISBN 978-80-88129-37-0.
10. Nádorové markery / onkomarkery. *Linkos: Pacient a rodina.* [Online] 2022. [Citace: 3. Leden 2024.] <https://www.linkos.cz/slovnicek/nadorove-markery-onkomarkery/>. ISSN 2570-8791.
11. O nádorech tlustého střeva a konečníku. *Linkos: Pacient a rodina.* [Online] 2024. [Citace: 2. Leden 2024.] <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/onkologicke-diagnozy/nadory-travici-trubice-jicen-zaludek-tenke-strevo-tluste-strevo-konecnik-rit-c15/o-nadorech-tlusteho-streva-a-konecniku/>. ISSN 2570-8791.

12. Terapie metastatického kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. [Online] 2020. [Citace: 5. Leden 2024.] <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2020/06/01.pdf>.
13. Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu. *Vnitřní lékařství*. [Online] 2022. [Citace: 4. Leden 2024.] <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2022/06/01.pdf>.
14. Kolorektální karcinom - současný stav léčby. *Interní medicína pro praxi*. [Online] 2012. [Citace: 4. Leden 2024.] <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2012/06/03.pdf>.
15. **ŠLAMPA, Pavel**. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha : Maxdorf s.r.o., 2021. ISBN 978-80-7345-674-0.
16. Systémová protinádorová léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. [Online] 2013. [Citace: 4. Leden 2024.] <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2013/04/07.pdf>.
17. Cílená (biologická) léčba. *Linkos: Pacient a rodina*. [Online] 2024. [Citace: 5. Leden 2024.] <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/lecba/jak-se-lecit/farmakoterapie/co-je-to-biologicka-lecba/>.
18. Nádorová angiogeneze. *Klinická farmakologie a farmacie*. [Online] 2010. [Citace: 5. Leden 2024.] <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/03/04.pdf>.
19. Anti-EGFR léčba kolorektálního karcinomu. *Onkologie*. [Online] 2017. [Citace: 7. Leden 2024.] <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2017/02/04.pdf>.
20. Současné možnosti predikce odpovědi na cílenou anti-EGFR léčbu metastatického kolorektálního karcinomu. *Linkos: Časopis Klinická onkologie*. [Online] 2016. [Citace: 6. Leden 2024.] <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/205/4977.pdf>.
21. Současný pohled na možnosti léčby BRAF mutovaného kolorektálního karcinomu. *Linkos*. [Online] 2020. [Citace: 6. Leden 2024.] <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/477/5787.pdf>.
22. Co je nového u kolorektálního karcinomu? *Solen*. [Online] 2019. [Citace: 7. Leden 2024.] <https://www.solen.cz/pdfs/xon/2019/02/02.pdf>.
23. Novinky imunoterapie v léčbě dMMR/MSI-H CRC. *Onkologie*. [Online] 2022. [Citace: 7. Leden 2024.] <https://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2022/03/03.pdf>.

24. **ŠOREJS, Ondřej.** *Prognostické a prediktivní faktory u pacientů s metastatickým kolo-
rektálním karcinomem léčených cílenou léčbou.* [Online]. Plzeň 2021 [Citace: 3. Leden
2024.] Doktorská disertační práce. Univerzita Karlova v Praze. Lékařská fakulta v Plzni.
doc. MUDr. Ondřej Fiala, Ph.D. [https://dspace.cuni.cz/bitstream/han-
dle/20.500.11956/171493/140097105.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/171493/140097105.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
25. **DUFFY MJ, LAMERZ R, HAGLUND C, et al.** Tumor markers in colorectal cancer,
gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014
guidelines update. *Int J Cancer.* 2014; 134(11): 2513-2522.

SEZNAM PŘÍLOH

- Příloha 1 – Povolení sběru informací ve FN Plzeň.....60

PŘÍLOHY

Příloha 1: Povolení sběru informací ve FN Plzeň



Vážená paní
Kateřina Kodlová
Studentka oboru Radiologická asistence
Fakulta zdravotnických studií, Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví
Západočeská univerzita v Plzni

Povolení sběru informací ve FN Plzeň

Na základě Vaší žádosti Vám jménem Útvaru náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s lékařskou fakultou FN Plzeň **uděluji souhlas** se sběrem informací o léčebných / radioterapeutických metodách, používaných u pacientů *Onkologické a radioterapeutické kliniky (ORAK) FN Plzeň* a výsledcích těchto metod. Informace budete získávat v souvislosti s vypracováním Vaší bakalářské práce s názvem „*Prognostické faktory u kolorektálního karcinomu*“.

Podmínky, za kterých Vám bude umožněna realizace Vašeho šetření ve FN Plzeň:

- Vedoucí radiologický asistent ORAK souhlasí s Vaším postupem.
- Vaše šetření osobně povedete.
- Vaše šetření nenaruší chod pracoviště ve smyslu provozního zajištění dle platných směrnic FN Plzeň, ochrany dat pacientů a dodržování Hygienického plánu FN Plzeň. Vaše šetření bude provedeno za dodržení všech legislativních norem, zejména s ohledem na platnost zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, v platném znění.
- Sběr informací pro Vaši bakalářskou práci budete provádět v době Vašich, školou schválených, praktik na ORAK, **pod přímým vedením oprávněného zdravotnického pracovníka, kterým je pan Šorejs Ondřej, MUDr., Ph.D., lékař ORAK FN Plzeň.**
- Obrazové, popř. i další údaje ze zdravotnické dokumentace pacientů, které budou uvedeny ve Vaší práci, musí být zcela anonymizovány.
- Po zpracování Vámi zjištěných údajů poskytnete zdravotnickému oddělení / klinice či organizačnímu celku FN Plzeň závěry Vašeho šetření, pokud o ně projeví oprávněný pracovník ZOK / OC zájem a budete se aktivně podílet na případné prezentaci výsledků Vašeho šetření na vzdělávacích akcích pořádaných FN Plzeň.

Toto povolení nezakládá povinnost zdravotnických pracovníků s Vámi spolupracovat, pokud by spolupráce s Vámi narušovala plnění pracovních povinností zaměstnanců, jejich soukromí, či pokud by spolupráce s Vámi zaměstnanci pocítovali jako újmu. Účast zdravotnických pracovníků na Vašem šetření je dobrovolná.

Přeji Vám hodně úspěchů při studiu.

Mgr. Bc. Světluše Chabrová
Manažerka pro vzdělávání nelékařů
Útvar náměstkyně pro vnější vztahy a spolupráci s LF
Fakultní nemocnice Plzeň
Edvarda Beneše 1128/13, 301 00 Plzeň
Tel: 377 401 663
E-mail: chabrovass@fnplzen.cz

17. 10. 2023

Zdroj: Vlastní