

Obsah

Předmluva	17
Úvod	19
1 Biologické základy prevence kolorektální neoplazie	21
1.1 Patologie kolorektálního karcinomu (A. Chlumská)	22
1.1.1 Vývoj kolorektálního karcinomu	23
1.1.2 Polypy a syndromy polypózy střeva	23
1.1.3 Lymfoidní polypóza a další syndromy	28
1.1.4 Maligní zvrat adenomu	29
1.1.5 Kolorektální karcinom	30
1.1.6 Anální karcinom	33
1.1.7 Karcinoid	35
1.2 Epidemiologie kolorektálního karcinomu (M. Jablonská)	37
1.2.1 Geografická distribuce	37
1.2.2 Kolorektální karcinom v České republice	41
1.2.3 Epidemiologický význam výživy, dalších faktorů zevního prostředí a faktorů hostitele	45
1.2.4 Klinické studie konzumace tuku a masa u kolorektálního karcinomu; vliv vláknin	47
1.2.5 Faktory hostitele	50
1.2.6 Integrace exogenních vlivů a faktorů hostitele	51
1.3 Karcinogeneze ve tlustém střevě (M. Jablonská)	54
1.3.1 Funkce tračníku a luminální kancerogenní vlivy	54
1.3.2 Fekální mutagenicita a výživa	55
1.3.3 Promoce a proliferace	55
1.3.4 Růstové faktory a epiteliální tumory	56
1.3.5 Některé aspekty experimentální karcinogeneze	57
1.4 Účast bakterií mikroflóry při vzniku kolorektálního karcinomu (H. Tlaskalová, R. Štěpánková)	60
1.4.1 Vliv mikroflóry na imunitu a na vznik střevního zánětu – predispozičního faktoru pro vývoj kolorektálního karcinomu ..	61
1.4.2 Metabolická aktivita bakterií a kolorektální karcinom	62
1.4.3 Vliv výživy na složení mikroflóry a vývoj karcinomu	64
1.4.4 Přítomnost bakterií ve střevní sliznici lidí s kolorektálním karcinomem	65

1.5 Úvod do genetiky kolorektálního karcinomu	<i>(M. Jablonská, A. Křepelová)</i>	69
1.5.1 Rodinná anamnéza a klinické formy hereditárního výskytu kolorektálního karcinomu	70	
1.5.2 Formy dědičnosti	71	
1.5.3 Molekulární biologie kolorektální karcinogeneze	73	
1.5.4 Buněčný cyklus	76	
1.5.5 Funkce genů a formy fenotypu	77	
1.5.6 Modifikace klinického obrazu – vliv genetických a epigenetických faktorů	78	
1.5.7 Genetické testování	78	
2 Klinické aplikace biologických základů	83	
2.1 Genomické biomarkery kolorektální karcinogeneze		
<i>(J. Žaloudík)</i>	84	
2.1.1 Vymezení pojmu kancerogeneze a zúčastněných genů	85	
2.1.2 Definice biologických markerů kancerogeneze	85	
2.1.3 Metastatický fenotyp	86	
2.1.4 Role některých specifických genomických biomarkerů v kolorektální kancerogenezi	87	
2.1.5 Regulace proliferace a apoptózy	88	
2.1.6 Abnormality v obsahu DNA a další genomické markery	90	
2.1.7 Ztráta polarity, kompartmentalizace a kontaktní inhibice buněk střevní sliznice	92	
2.1.8 Biochemické a intraepiteliální markery rizika kolorektálního karcinomu <i>(M. Jablonská)</i>	95	
2.1.8.1 Biochemické markery	95	
2.1.8.2 Markery intraepiteliální neoplazie	96	
2.1.8.3 Sérologické markery	97	
2.1.8.4 Fekální testy	97	
2.1.8.5 Využití některých biomarkerů proliferace v klinické praxi	98	
2.1.9 Eikosanoidy – perspektivní biomarkery kolorektální karcinogeneze? <i>(A. Kozubík, J. Hofmanová)</i>	100	
2.1.9.1 Kyselina arachidonová a význam jejích produktů	100	
2.1.9.2 Vliv nesteroidních antiflogistik na kolorektální karcinogenezi	101	
2.1.9.3 Některé úvahy o perspektivě eikosanoidů jako biomarkerů karcinogeneze	102	
2.2. Prevencia kolorektálneho karcinómu výživou <i>(I. Beňo)</i>	104	
2.2.1 Výživa a karcinogenéza v kolorekte	104	

2.2.2	Nutričné epidemiologické, klinické a experimentálne štúdie	105
2.2.3	Prevencia kolorektálneho karcinómu výživou	106
2.2.4	Prehľad aktuálnych poznatkov vzťahu vybraných potravín, energie a živín k vzniku kolorektálneho karcinómu	106
2.2.5	Súhrn nutričných štúdií	112
2.2.6	Výchova obyvateľstva v primárnej prevencii rakoviny výživou ..	114
2.3	Chemoprevence kolorektálneho karcinomu (M. Jablonská)	118
2.3.1	Mechanismus prevence u kolorektálneho karcinomu	118
2.3.2	Preklinické studie	119
2.3.3	Klinické studie	119
2.3.4	Látky se slibnou perspektívou pro kolorektální chemoprevenci ..	120
2.3.4.1	Kalcium	120
2.3.4.2	Nesteroidní protizánětlivé léky	121
2.3.4.3	Vitaminy a podobné látky	124
2.3.4.4	Další látky	125
3	Klinické aspekty a diagnostika kolorektálnej neoplazie	129
3.1	Kolorektálne polypy (M. Jablonská)	130
3.1.1	Definice a klasifikace polypů	130
3.1.2	Kolorektálne adenomy	131
3.1.3	Lze riziko maligní transformace adenomu rozpozнат v klinické praxi?	133
3.1.4	Maligní polyp	135
3.1.5	Molekulárna genetika sledu adenom – karcinom a klinické a genetické aspekty kolorektálnych adenom	136
3.1.6	Klinické manifestace a průběhy kolorektálnych adenom	138
3.1.7	Některé klinické asociace s kolorektálními adenomatóními polypy	139
3.1.8	Non-neoplastické kolorektálne polypy	140
3.1.9	Jiné polypy	141
3.2	Kolorektálny karcinom - klinické aspekty (M. Jablonská)	146
3.2.1	Anamnéza	146
3.2.2	Anatomická distribuce kolorektálnych karcinomov	148
3.2.3	Charakteristika tumorov v proximálnom tračníku	149
3.2.4	Některé klinické asociace	150
3.2.5	Objektívny fyzikálny nález u kolorektálneho karcinomu	151
3.2.6	Makroskopický vzhled kolorektálneho karcinomu	151
3.2.7	Klinický průběh	151
3.2.7.1	Metastázy	153
3.2.7.2	Kolorektálny karcinom "DE NOVO"	153

3.2.8	Anální karcinom a další kolorektální tumory	154
3.2.9	Diferenciální diagnóza kolorektálního karcinomu	156
3.3	Kolonoskopie v diagnostice, terapii a prevenci	
	kolorektální neoplazie (M. Zavoral)	159
3.3.1	Kolonoskopie – indikace, kontraindikace	160
3.3.2	Příprava, premedikace, technika vyšetření	160
3.3.3	Nové techniky – tetováž, chromodiagnostika, vysoké rozlišení a zvětšení, spektroskopie	161
3.3.4	Polypektomie, prevalence, incidence polypů, přehlédnuté polypy ..	162
3.3.5	Nové intervenční technologie, argon plazma koagulace	164
3.3.6	Postavení kolonoskopie ve screeningových a dispenzárních programech	165
3.3.7	Endoskopická paliativní terapie, léčba postiradiační proktitidy ..	166
3.3.8	Endoskopická ultrasonografie	167
3.3.9	Budoucnost kolonoskopie, virtuální realita, CT a MR kolonografie	168
3.3.10	Komplikace kolonoskopie (J. Kotrlík)	170
	3.3.10.1 Všeobecné komplikace	170
	3.3.10.2 Komplikace diagnostické kolonoskopie	171
	3.3.10.3 Terapeutická kolonoskopie	172
3.4	Radiodiagnostické vyšetřovací metody kolorektálního karcinomu	
	(J. Hořejš)	174
3.4.1	Nativní snímek	174
3.4.2	Irigrafie	174
3.4.3	Počítacová tomografie	178
3.4.4	Magnetická rezonance	178
3.4.5	Endorektální ultrasongrafie	179
3.4.6	Transabdominální ultrasonografie	181
3.4.7	Enteroklýza	181
4	Formy prevence kolorektálního karcinomu	
	u zvýšeného rizika	183
4.1	Riziko kolorektálního karcinomu a rizikové skupiny (M. Jablonská) ...	184
4.1.1	Riziko kolorektálního karcinomu a základní formy prevence ...	184
4.1.2	Hlavní rizikové skupiny	186
4.1.3	Průměrné riziko kolorektálního karcinomu	186
4.1.4	Otzázkы klasifikace a dimenze rizika kolorektálního karcinomu ...	186
4.1.5	Celoživotní riziko	187
4.1.6	Časový rámec rizika	187
4.1.7	Nízké, vysoké a intermediární riziko kolorektálního karcinomu a úvahy o jeho kvantifikaci	188
4.1.8	Klinické příklady	191

4.2 Prevence kolorektálního karcinomu u anamnestických adenomatálních polypů (M. Jablonská)	194
4.2.1 Význam polypektomie	194
4.2.2 Nálezy při iniciální kolonoskopii ve vztahu k dalšímu sledování	196
4.2.3 Časové kolonoskopické intervaly	198
4.2.4 Sledování pacientů s maligními polypy	200
4.2.5 Problém reziduálního kolorektálního karcinomu versus riziko chirurgické intervence	202
4.2.6 Sporné problémy a úvahy o nákladech a užitku („cost-benefit“).	202
4.3 Prevence kolorektálního karcinomu po radikální chirurgické resekci (M. Jablonská)	205
4.3.1 Klinické průběhy po operaci kolorektálního karcinomu	205
4.3.2 Tradiční a novější formy sledování pacientů po radikální resekci kolorektálního karcinomu	206
4.3.3 Typy a prediktory recidivujícího kolorektálního karcinomu	207
4.3.4 Metody kontrolního vyšetření	208
4.3.5 Doporučení pro sledování pacientů po radikální resekci kolorektálního karcinomu	209
4.4 Prevence kolorektálního karcinomu u idiopatických střevních zánětů (M. Lukáš)	213
4.4.1 Rizikové faktory u nemocných s ulcerózní kolitidou	215
4.4.2 Kolorektální karcinom a dysplazie	216
4.4.3 Předpokládaná karcinogeneze	217
4.4.4 Dispenzární programy	217
4.4.4.1 Námitky k dispenzárním programům	219
4.4.5 Adenomy u nemocných s idiopatickými střevními záněty	220
4.4.6 Zánětlivé polypy	221
4.4.7 Dysplazie a karcinom u Crohnovy nemoci	221
5 Molekulární genetika kolorektálního karcinomu	225
5.1 Metody používané v současné genetické diagnostice a jejich perspektivy (A. Křepelová)	226
5.1.1 Genealogická metoda	226
5.1.2 Cytogenetické metody	226
5.1.3 Metody molekulární genetiky	227
5.1.4 Perspektivy DNA analýzy.	229
5.2 Kolorektální karcinogeneze sporadických tumorů na molekulární úrovni (M. Jablonská, A. Křepelová)	230
5.2.1 Klonální selekce a základní mechanizmy	231
5.2.2 Onkogeny a tumor-supresorové geny	231
5.2.2.1 Onkogeny	232

5.2.2.2	Tumor-supresorové geny	232
5.2.2.3	Model kolorektální karcinogeneze a některé další asociace	234
5.2.3	Proliferace a apoptóza	236
5.2.4	Modifikace exprese onemocnění genetickými a epigenetickými faktory	236
5.3	Genetické defekty u hereditární familiární adenomatózy (polypózy) tračníku (M. Kohoutová)	239
5.3.1	Gen APC	240
5.3.1.1	Jeden zásah, nebo dva?	242
5.3.1.2	Protein APC	243
5.3.1.3	Regulace hladiny beta-cateninu	244
5.3.1.4	Vztah genotyp – fenotyp	245
5.3.2	Presymptomatická DNA diagnostika familiární adenomatózní polypózy	247
5.3.2.1	Přímá DNA diagnostika	248
5.4	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom) – genetické defekty (A. Křepelová)	252
5.4.1	Geny, jejichž mutace mohou vést k Lynchovu syndromu	253
5.4.2	Funkce MMR genů	254
5.4.3	Nestabilita mikrosatelitů	255
5.4.4	Důsledky pro klinickou praxi	256
5.5	Přínos myších modelů pro studium kolorektální karcinogeneze (J. Hejnar)	262
5.5.1	Předpoklady pro neomezenou proliferaci buňky a tvorbu nádoru	263
5.5.2	Význam nádorových syndromů FAP a HNPCC	264
5.5.2.1	Beta-catenin	264
5.5.3	Gen DCC	265
5.5.4	Myší modely	266
6	Klinické aspekty hereditárních syndromů a dalších forem rodinného výskytu kolorektálního karcinomu	271
6.1	Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom) – klinické aspekty (M. Jablonská)	272
6.1.1	Hlavní charakteristiky a diagnostika HNPCC	274
6.1.2	Diagnostická kritéria	275
6.1.3	Frekvence HNPCC, diferenciální diagnóza, vztah k věku	276
6.1.4	Sled adenom – karcinom	277
6.1.5	Mimostřevní tumory u HNPCC	278
6.1.6	Proximální lokalizace kolorektálního karcinomu u HNPCC	279
6.1.7	Muirův-Torreho syndrom	279

6.1.8 Prognóza HNPCC	279
6.1.9 Patologie kolorektálního karcinomu u HNPCC	280
6.1.10 Genetické základy HNPCC	281
6.2 Polypózy gastrointestinálního traktu (klinické aspekty) (V. Jirásek)	286
6.2.1 Familiární adenomatózní polypóza	286
6.2.2 Klinický obraz	287
6.2.3 Extrakolické projevy onemocnění	288
6.2.3.1 Kostní změny	289
6.2.3.2 Zubní změny	290
6.2.3.3 Tumory měkkých tkání („soft tissue tumors“) u FAP	291
6.2.3.4 Zvýšená fibroprodukce u FAP	291
6.2.3.5 Změny v orální části trávicí trubice	292
6.2.3.6 Mnohočetná ložiska kongenitální hypertrofie pigmentového epitelu sítnice	293
6.2.3.7 Adenomy nadledvin	294
6.2.3.8 Turcotův syndrom	294
6.2.4 Diagnóza	294
6.2.5 Terapie, chirurgická léčba u FAP	296
6.2.6 Rizika FAP	297
6.2.7 Oslabená familiární adenomatózní polypóza (polyposis coli minor)	299
6.2.8 Syndrom Peutzův-(Tourainův)-Jeghersův	299
6.2.9 Juvenilní polypóza	300
6.2.10 Syndrom Cronkhiteův-Canadaové	300
6.3 Další varianty rodinného výskytu kolorektálního karcinomu (M. Jablonská)	303
6.3.1 Úmrtnost, incidence a další zkušenosti	305
6.3.2 Etiologie	307
6.3.3 Klinická stratifikace rodinného rizika	308
6.3.4 Mimořádní neoplazie	309
6.4 Současný stav genetického testování (A. Křepelová)	312
6.4.1 Předpoklady genetického testování	312
6.4.2 Přímá a nepřímá DNA diagnostika	314
6.4.3 Laboratoře zabývající se DNA diagnostikou u kolorektálního karcinomu v České republice	314
7 Prevence kolorektálního karcinomu u hereditárních forem	317
7.1 Prevence kolorektálního karcinomu u familiární adenomatózní polypózy tračníku (V. Jirásek)	318
7.2 Prevence kolorektálního karcinomu u Lynchova syndromu (M. Jablonská)	321
7.2.1 Identifikace syndromu HNPCC	321
7.2.2 Možnosti identifikace Lynchova syndromu	322

7.2.3 Metody preventivní strategie	323
7.2.4 Dosavadní zkušenosti	324
7.2.5 Současná doporučení	325
7.2.6 Vlastní studie	325
7.2.7 Prevence u mimostřevních tumorů	327
7.2.8 Profylaktická kolektomie	327
7.3 Prevence kolorektálního karcinomu u rodinného výskytu	
„sporadické“ kolorektální neoplazie (<i>M. Jablonská</i>)	330
7.3.1 Výběr účastníků pro preventivní strategii	330
7.3.2 Problémy při realizaci screeningového programu – spolehlivost rodinné anamnézy	332
7.3.3 Dosavadní výsledky	332
7.3.4 Vlastní studie	333
7.3.5 Perspektivy	335
7.4 Etické problémy, genetické poradenství a kvalita života	
(<i>M. Jablonská, A. Křepelová, J. Židovská</i>)	337
7.4.1 Etické problémy u hereditárního kolorektálního karcinomu	337
7.4.2 Genetické poradenství	338
7.4.3 Kvalita života při preventivní strategii u vysokého rizika kolorektálního karcinomu	339
7.4.4 Význam registrů pro hereditární kolorektální karcinom	340
8 Populační screening v prevenci kolorektálního karcinomu	343
8.1 Populační screening kolorektálního karcinomu – úvod, podstata, hlavní metody (<i>M. Jablonská</i>)	344
8.1.1 Hlavní metody a podstata	344
8.1.2 Přehled klinických metod časné detekce kolorektálního karcinomu z hlediska jejich postavení ve screeningovém programu	345
8.1.2.1 Klinické příznaky	346
8.1.2.2 Testování na okultní krev ve stolici	346
8.1.2.3 Radiodiagnostické metody	346
8.1.2.4 Endoskopie	347
8.1.3 Účinnost screeningových metod	347
8.1.4 Senzitivita screeningových testů a „compliance“	349
8.1.5 Senzitivita flexibilní sigmoidoskopie	350
8.1.6 Specifita screeningových metod	350
8.1.7 Problémy s aplikací screeningových metod	350
8.1.8 Perspektivní metody – alternativní fekální analýzy	351
8.2 Screening kolorektálního karcinomu testováním na okultní krev ve stolici – zkušenosti v České republice (<i>P. Frič</i>)	353
8.2.1 Princip metody, provádění, výsledky (prediktivní hodnoty)	354
8.2.2 Výsledky screeningu kolorektálního karcinomu v České republice	355

8.2.3	Pražský projekt	356
8.2.3.1	Organizační opatření	356
8.2.3.2	Průběh Pražského projektu	357
8.2.3.3	Výsledky Pražského projektu	358
8.2.4	Srovnání Českého screeningového programu a Pražského projektu	362
8.2.5	Diskuze	363
8.2.6	Doporučení dalšího postupu	364
8.3.	Populační screening – zkušenosti evropské (M. Jablonská)	367
8.3.1	Německo	367
8.3.2	Francie	368
8.3.3	Švédsko	368
8.3.4	Dánsko	369
8.3.5	Anglie	370
8.3.6	Testování na okultní krev v kombinaci s flexibilní sigmoidoskopí	371
8.3.7	Vliv hydratace na výsledek testu - náklady	372
8.3.8	Compliance	372
8.3.9	Ekonomické perspektivy	372
8.3.10	Dopad screeningu	373
8.4	Populační screening - zkušenosti mimoevropské (M. Jablonská)	375
8.4.1	Populační screening – zkušenosti severoamerické	375
8.4.1.1	Testování na okultní krev ve stolici	376
8.4.1.2	Výsledky a instruktivní pozorování	376
8.4.1.3	Flexibilní sigmoidoskopie	377
8.4.1.4	Kombinace testování na okultní krev ve stolici a sigmoidoskopie	377
8.4.1.5	Irigografie s dvojím kontrastem	378
8.4.1.6	Kolonoskopie	379
8.4.1.7	Compliance	379
8.4.1.8	Predikce výsledků screeningového programu ve vztahu k úmrtnosti	379
8.4.2	Populační screening – zkušenosti japonské	382
8.4.2.1	Vývoj screeningových metod	382
8.4.2.2	Populační screening v Japonsku - aktuální situace	382
8.4.2.3	Problémy při screeningu	383
8.4.2.4	Účinnost screeningového programu	383
9	Terapie kolorektálního karcinomu	385
9.1	Chirurgická léčba karcinomu tlustého střeva a konečníku (M. Pešková)	386
9.1.1	Karcinom tlustého střeva	386

9.1.2	Laparoskopická kolektomie	389
9.1.3	Karcinom konečníku (chirurgie)	390
9.1.4	Anální a perianální karcinom (chirurgie)	392
9.1.5	Prekancerózy tlustého střeva a konečníku	392
9.1.6	Chirurgická léčba jaterních metastáz	392
9.2	Chemoterapie kolorektálního karcinomu (O. Andrlýsek)	394
9.2.1	Příčiny chemorezistence kolorektálních nádorů	394
9.2.2	Cytostatika účinná u kolorektálních nádorů	395
9.2.3	Fluorouracil a mechanizmus jeho účinku	395
9.2.4	Potenciace monoterapie fluorouracilem	398
9.2.5	Nově syntetizovaná cytostatika v léčbě kolorektálního karcinomu	399
9.2.6	Systémová chemoterapie	400
9.2.7	Regionální chemoterapie	403
9.3	Úloha radioterapie v léčbě kolorektálního karcinomu (P. Petruželka) ..	408
9.3.1	Rozdělení podle klinického stadia	408
9.3.2	Radioterapie karcinomu rektum	410
9.3.3	Nové možnosti v radioterapii karcinomu rektum	414
9.3.4	Anální karcinom	416
9.4	Imunoterapie, multimodální léčba a její další perspektivy u kolorektálního karcinomu (O. Andrlýsek)	418
9.4.1	Imunoterapie	418
9.4.2	Hypertermie	420
9.4.3	Fotodynamická terapie	420
9.4.4	Terapie pomocí genů	420
9.4.5	Výhled do budoucna	421
10	Přehled preventivních modelů, ekonomické problémy, perspektivy	423
10.1	Přehled doporučení a aplikace preventivních opatření v klinické praxi (M. Jablonská)	424
10.1.1	Screeningové strategie u asymptomatických jedinců s průměrným rizikem	424
10.1.1.1	Testování na okultní krev ve stolici	424
10.1.1.2	Flexibilní sigmoidoskopie	425
10.1.1.3	Flexibilní sigmoidoskopie v kombinaci s testováním na okultní krev	425
10.1.1.4	Irigografie dvojím kontrastem	426
10.1.1.5	Kolonoskopie	426
10.1.2	Screeningové strategie u osob se zvýšeným rizikem	427
10.1.2.1	Anamnéza adenomatálních polypů	427
10.1.2.2	Anamnéza chirurgické resekce kolorektálního karcinomu	427

10.1.2.3 Pacienti s ulcerózní kolitidou	427
10.1.2.4 Screening u hereditárních syndromů kolorektálního karcinomu a u dalších variant rodinného výskytu	428
10.1.2.5 Kdy ukončit populační screening u průměrného rizika?	429
10.1.3 Některé další aspekty screeningových programů	429
10.2 Problémy ekonomické – vztah náklad/užitek	
(<i>M. Jablonská, M. Zavoral</i>)	431
10.2.1 Hlavní otázky	431
10.2.2 Analýza náklad/užitek – modelová studie	432
10.2.3 Hlavní výsledky modelové studie	434
10.2.4 Rozdíly mezi jednotlivými strategiemi	435
10.3 Nezodpovězené otázky (<i>M. Jablonská</i>)	438
10.4 Některé perspektivy (<i>M. Jablonská</i>)	440
Závěrečné poznámky	443
Zkratky	445
Rejstřík	449