

DIAGNOSTIKA KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

Ondřej Urban

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a. s., Ostrava

Cílem přehledného článku je seznámit čtenáře s aktuální problematikou diagnostiky kolorektálního karcinomu z pohledu gastroenterologa.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, screening, plochá nádorová léze střevní.

DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

The aim of the review article is to inform readers with current problems of diagnosis of colorectal cancer from a gastroenterologist perspective.

Key words: colorectal cancer, screening.

Onkologie, 2008; 2(1): 9–11

Kolorektální karcinom (KRK) je druhou nejčastější příčinou nádorových úmrtí v západních zemích. Ve vysoce rizikových populacích, jako je česká, dosahuje incidence 76/100 000 s mírnou převahou onemocnění u mužů. Ročně u nás tomuto onemocnění podlehnou asi 5 500 osob, což je například 5× více než při dopravních nehodách. Výskyt KRK v Evropě předstihl výskyt karcinomu plic a na rozdíl od USA nemá dosud klesající tendenci.

Naprostá většina (80–95 %) KRK vzniká z adenomových polypů v průběhu dlouhého časového období 10–15 let (1) (obrázek 1). Malé procento KRK vzniká bez prokazatelného stadia adenomu tzv. *de novo* kancerogenzí (2, 3). Některé KRK vznikají jako komplikace dlouhotrvající idiopatické proktokolitidy z dysplastické sliznice. Kolorektální kancerogeneze patří mezi nejlépe objasněné patogenetické procesy v onkologii, což umožňuje vědecky koncipovat strategii prevence onemocnění.

Přes všechny pokroky v chirurgii a onkologii se mortalita KRK v posledních desetiletích podstatně nemění. Vyléčit se daří asi 35–40 % nemocných. Jediným efektivním způsobem, jak v současnosti snížit mortalitu, je prevence a včasná diagnostika.

Kliník by si měl při diagnostické úvaze vždy položit otázku, zda se jedná o nemocného se symptomy kolorektální rakoviny, či asymptomatickou osobu, u které by měl dále posoudit stupeň rizika onemocnění. Zdravé osoby do 40. roku věku mají velmi nízkou

pravděpodobnost onemocnění KRK. Riziko zůstává relativně nízké do 50 let, avšak v 6. dekádě začíná strmě narůstat. Zvláštní přístup je uplatňován v populacích s vysokým rizikem onemocnění, kde řadíme nemocné s polypózními a nepolypózními syndromy hereditární rakoviny, pozitivní rodinnou a osobní anamnézou adenomového polypu nebo KRK a některé nemocné s nespecifickými střevními záněty. Tito nemocní vyžadují gastroenterologickou dispenzarizaci a kolonoskopii ve stanovených intervalech.

Primární prevencí rozumíme předcházení vzniku onemocnění eliminací nepříznivých vlivů zevního prostředí. Předpokládá se, že příznivá změna životního stylu by mohla snížit incidenci KRK až o 50 %. Za tímto účelem je doporučováno udržení optimální hmotnosti, dostatečná fyzická aktivita a úprava skladby potravy.

Sekundární prevence neboli screening spočívá ve vyhledávání a odstraňování adenomů v asymptomatické nízkorizikové populaci. Vycházíme při tom z ověřené skutečnosti, že 80 % KRK vzniká po 50. roce, který proto představuje dolní věkovou hranici pro vstup do screeningových programů. Z výsledků National Polyp Study v USA víme, že incidence kolorektální rakoviny v populaci vystavené kolonoskopickému screeningu klesá o 76–90 % (4).

Screeningová strategie se v jednotlivých zemích liší a shrnuje tyto postupy:

1. test na okultní krvácení do stolice (TOKS) od věku 50 let 1× za rok + kolonoskopie u pozitivně testovaných
2. sigmoideoskopie od 50 let věku 1× za 5 let
3. kolonoskopie v 55 letech, opakovaná při negativním výsledku v 65 letech
4. dvojkontrastní irrigografie
5. virtuální (CT) kolonografie
6. genetické vyšetření stolice.

V České republice jsou největší zkušenosti se screeningem pomocí TOKS, který je základem národního programu screeningu kolorektálního karcinomu. Tento program byl zaveden v roce 2000

a jeho výsledky jsou od roku 2007 vyhodnocovány pomocí centrálního elektronického sběru dat. TOKS splňuje kritéria WHO pro screening a byly předloženy důkazy o příznivém vlivu na mortalitu. Příspěvek české gastroenterologie do této problematiky je celosvětově nepřehlédnutelný. V jiných zemích (Německo, Polsko, Itálie, USA) je jako primární metoda preferována kolonoskopie. Podle názoru autora je formální zavedení primárního kolonoskopického screeningu v České republice velice potřebné, protože tento již de facto bez ohledu na doporučení autorit běží a současný stav neumožňuje monitoring kvality. Kolonoskopie je v naší zemi široce dostupná a přestože nemáme data o její kvalitě, lze předpokládat, že nebude horší než v jiných vyspělých zemích. Velice nízká cena tohoto vyšetření může být dalším argumentem pro plátce péče.

Metoda virtuální kolonografie je v širším měřítku používána pouze v USA. Je náročná na přístrojové a personální vybavení. Nemocný se zatím nevyhne přípravě ani insuflaci colon. Nezanedbatelná není také radiační zátěž populace. Pro jakoukoliv screeningovou strategii platí, že pokud je nádor zachycen v asymptomatickém stadiu, naděje na úplné vyléčení přesahuje 95 %.

Nejdůležitější postavení v diagnostice KRK má v současné době kolonoskopie. Z výše uvedených skutečností můžeme zjednodušeně vyvodit, že přestává být praktickou otázkou, zda provést kolonoskopii, ale zůstává rozhodnout, kdy toto vyšetření provést a případně opakovat. V konvenčním pojetí kolonoskopie umožňuje diagnostikovat patologickou lézi, odebrat z ní biopsii k histologickému vyšetření a odstranit polyp endoskopickou polypektomií. Endoskopické metody včetně kolonoskopie však prodělávají závratný technologický vývoj a je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti dojde ke změně paradigmatu, podle kterého může histologickou strukturu a lokální staging léze určit pouze patolog z histologického preparátu. Dalším významným krokem vpřed jsou metody endoskopická slizniční resekce (EMR) a endoskopická submukózní disekce (ESD),

Obrázek 1. Stopkatý polyp



Obrázek 2. Stejná léze jako na obr. 3 – zvětšovací chromokolonoskopie



kteří umožňují odstranit rozsáhlé ploché neoplázie, které ještě nedávno končily v rukou chirurgů.

Flexibilní endoskopy byly do běžné klinické praxe zavedeny v 60. letech 20. století. Znamenaly převrat v diagnostice a terapii onemocnění trávicí trubice. Původní přístroje byly vybaveny vláknovou optikou. Optická vlákna vedla světlo ze zevního zdroje do vyšetřované oblasti a obraz k oku vyšetřujícího. Rozlišovací schopnost těchto přístrojů byla limitována počtem vláken. S rostoucím počtem optických vláken rostla rozlišovací schopnost, ale také průměr endoskopu. V 80. letech 20. století byly tyto přístroje nahrazeny videokolonoskopy. „Okem“ videokolonoskopu se stal CCD (charge coupled device) čip, pomocí kterého je endoskopický obraz přenášen na monitor. Rozlišovací schopnost videokolonoskopu je dána počtem pixelů CCD čipu. Například při použití přístroje s pixelovou hustotou 300 kilopixelů je každý obraz složený ze 300 000 samostatných bodů. Počet pixelů na čipu lze zvyšovat snadněji než počet optických vláken a videokolonoskopy dosáhly vyšší rozlišovací schopnosti při zmenšení průměru přístroje. Na počátku 21. století jsou zaváděny tzv. endoskopy s vysokým rozlišením (high resolution). Jejich čip má hustotu větší než 400 kilopixelů. Umožňují velmi detailní vyšetření slizničního povrchu při sedminásobném zvětšení.

Některé moderní přístroje jsou vybaveny funkcí kontinuálního zvětšení neboli ZOOMu. Optický ZOOM umožňuje endoskopistům kontrolovat ohniskovou vzdálenost ovládáním pohybu čočky před CCD čipem. Zkrácení ohniskové vzdálenosti umožňuje přiblížení endoskopu k povrchu sliznice na vzdálenost umožňující zvětšení 80–150× (obrázky 2, 3). Elektronický ZOOM umožňuje rovněž zvětšení obrazu, avšak pouze za cenu snížení rozlišovací schopnosti. Některé přístroje jsou vybaveny světelnými filtry, umožňujícími lepší zobrazení některých struktur. Jedná se o tzv. narrow band imaging (NBI). Další pokrok představuje využití autofluorescence. Nejlepší přístroje kombinují tyto modalitty v jednom endoskopu, například ZOOM + NBI + autofluorescence. Ke zvýšení diagnostické

Obrázek 3. Plochý adenom colon – chromodiagnostika indigokarmínem



přesnosti konvenční kolonoskopie je dále využívána chromokolonoskopie. Jedná se o pomocnou metodu, při které endoskopista aplikuje na povrch sliznice speciální barviva. Při diagnostice v colon jsou používány zejména 0,2% indigokarmín, 0,1% methylenová modř a 0,05% cresyl violeť. Při pan-chromokolonoskopii je barvivo aplikováno na celý slizniční povrch kolorekta. Tento postup je obvyklý v Japonsku. Většinou je však barvivo aplikováno selektivně na nativně zjištěné léze. Indigokarmín je modré barvivo používané v potravinářství. Po jeho aplikaci vyplňuje roztok slizniční záhyby a vytváří tak více kontrastní reliéfový obraz. Methylenová modř je barvivo, které je v colon absorbováno kolonocytem. Adenomy a karcinomy se barví pomaleji a méně intenzivně. Studie prokázaly, že chromodiagnostika zlepšuje záchyt neoplastických lézí, upřesňuje jejich morfologickou klasifikaci a napomáhá přesnému ohraničení lézí před endoskopickou terapií.

Chromokolonoskopie je často používána v průběhu vyšetření zvětšovací kolonoskopem za účelem in vivo diagnostiky neoplastických lézí. Cílem zvětšovací chromokolonoskopie je diagnostika typu uspořádání ústí krypt na povrchu neoplázie, tzv. pit pattern. Za fyziologických okolností jsou tato ústí na povrchu sliznice okrouhlá a pravidelně rozložená. Patologické změny uvnitř jednotlivých krypt se projeví na slizničním povrchu tak, že se jejich tvar a uspořádání typicky mění. Charakter těchto změn umožňuje předpovědět histologickou strukturu, což popsal jako první japonský autor Kudo v roce 1994. Kudova klasifikace rozlišuje 5 typů pit pattern. Znalost klasifikace umožňuje endoskopistům in vivo diferenciální diagnostiku hyperplastické léze, adenomu a karcinomu, což je výhodné pro okamžité stanovení správného terapeutického postupu. Praktický význam má odlišení normální sliznice a hyperplastických lézí (pit pattern typu I a II), od neoplastických lézí (pit pattern III, IV, VI) a lézí podezřelých z invazivního karcinomu (pit pattern IIIs a Vn). Teoreticky není nezbytné hyperplastickou lézi biopsovat ani odstraňovat. Neoplázie bez invaze do submukózy je

Obrázek 4. Plochý adenom céka



vhodné odstranit metodami endoskopická polypektomie (EPE), endoskopická slizniční resekce (EMR) nebo endoskopická submukózní disekce (ESD). Neoplázie s masivní submukózní invazí zůstávají k chirurgickému řešení.

Zvětšovací kolonoskopii lze rovněž kombinovat s výše popsanou metodou NBI za účelem hodnocení typu kapilár (capillary pattern) na povrchu lézí. Význam je podobný jako při určování pit pattern, odpadá však nutnost chromodiagnostiky, protože do NBI módu se endoskopista dostává stlačením jediného tlačítka na endoskopu.

Jak přesná je však kolonoskopie jako metoda? Studie ukazují, že endoskopisté přehlédnou 21–30 % adenomů velikosti do 5 mm, 1–8 % adenomů větších 10 mm a také 1–4 % karcinomů. Jedná se především o adenomy ploché a lokalizované na odvrácených stranách slizničních řas. Přehlédnuté léze jsou zřejmě hlavní příčinou tzv. intervalových karcinomů, diagnostikovaných v krátké době po (zdánlivě) negativní kolonoskopii. Jejich incidence je udávána v rozmezí 1/134–285 vyšetření (5, 6, 7). Jednotlivá pracoviště přijímají různá opatření ke snížení jejich výskytu. Jedním z hlavních opatření je sledování tzv. prohlížečích času, tedy doby, po kterou endoskopista prohlíží colon při vytahování přístroje. Ukazuje se, že minimální prohlížeč čas je 6 minut. Dalším důle-

Obrázek 5. Časný karcinom rektu – vkleslý typ



žitým krokem je uvědomění si skutečnosti, že kolo-
rektální neoplázie nemají vždy vzhled polypů. Lékaři
na západní polokouli používají pojem adenomový
polyp, aniž často vědí, že ne všechny adenomy mají
polypoidní vzhled (8, 9, 10, 11). Tato situace se pod
vlivem japonských zkušeností začíná měnit a také
v Česku se začínáme setkávat s pojmem plochá
nádorová léze střevní (12). Představují téměř 30 %
všech povrchových lézí. Jejich výška je nižší než po-
loměr, nedosahují výšky zavřených biotických kleští
(2,5 mm) a při histologickém vyšetření jsou nižší, než
je dvojnásobek výšky okolní sliznice (obrázek 4).
Velmi významné je odlišení lézí vkleslých, které jsou
málo časté, ale při malém průměru velmi často obsa-
hují invazivní karcinom (13) (obrázek 5).

V případě endoskopického nálezu a histologic-
kého ověření karcinomu následuje stanovení stadia
onemocnění (14). Kolorektální karcinomy vznikají

ve sliznici a postupně prorůstají střevní stěnou do
okolních struktur a infiltrují lymfatické a krevní cévy.
Hlubku nádorové invaze do stěny střeva diagnos-
tikujeme pomocí CT. V případě postižení rekta je
k lokálnímu stagingu standardně používána metoda
endoskopická ultrasonografie pomocí rigidní sondy.
Lokální staging karcinomu rekta je významný pro
indikaci neoadjuvantní chemoradioterapie. Lokální
staging neoplázií colon, zejména pokud uvažuje-
me o endoskopickém řešení, může určit endoso-
nografie pomocí minisondy s vyšetřovací frekvencí
20–30 MHz zaváděné pracovním kanálem kolo-
noskopu. Tato metoda však není běžně dostupná.
Vzdálené metastázy diagnostikujeme pomocí abdo-
minální ultrasonografie a rtg snímku plic, případně
upřesňujeme pomocí výpočetní tomografie nebo
magnetické rezonance. Do standardního vyšetření
dále patří určení hladiny karcinoembryonálního an-

tigenu CEA. Tento onkomarker není vhodný k dia-
gnostice, ale pouze ke sledování průběhu terapie
a v dispenzarizaci.

Závěr

Co říci závěrem? Kolorektální karcinom je nej-
větší výzvou evropské gastroenterologie počátku
21. století. Pro jeho screening a včasnou diagnostiku
jsou v České republice všechny podmínky (15, 16).
Naším nejbližším cílem by měl být zlom incidence
onemocnění a posun diagnostiky do časnějších sta-
dií s lepší prognózou.

MUDr. Ondřej Urban

Centrum péče o zažívací trakt,
Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava
Zalužanského 1192/15, 703 84 Ostrava-Vítkovice
e-mail: ondrej.urban@nemvitkovice.cz

Literatura

1. Kozuka S, Nogaki M, Otake T et al. Premalignancy of mucosal polyp in the large intestine. II. Estimation of the periods required for malignant transformation of mucosal polyps. *Dis Colon Rectum*. 1975; 18: 494–489.
2. Mueller JD, Bethke B, Stolte M. Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histo-
pathology, molecular biology, and clinical relevance. *Virchows Arch*. 2002; 440: 453–460.
3. Shimoda T, Omegami M, Fujisaki J et al. Early colorectal carcinoma with special reference to
its development de novo. *Cancer*. 1989; 64: 1138–1146.
4. Winaver SJ, Zauber AG, Ho MA et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypec-
tomy. *New Eng J Med*. 1993; 329: 1977–1981.
5. Markoviz AJ, Winaver SJ, Zauber A et al. Rapid appearance of colorectal cancer following ne-
gative colonoscopy in HNPCC. *Gastroenterology*. 1999; 116: 458–461.
6. Vasen HFA, Nagengast FM, Meera Khan P. Interval cancers in hereditary non-polyposis colo-
rectal cancer (Lynch syndrom). *Lancet*. 345; 1183: 1995–1994.
7. Gorski TF, Rosen L, Riether R et al. Colorectal cancer after surveillance colonoscopy: false ne-
gative examination or fast growths? *Dis Colon Rectum*. 1999; 42: 877–880.
8. Muto T, Kamiya J, Sawada T et al. Small „flat adenoma“ of the large bowel with special referen-
ce to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum*. 1985; 28: 847–851.
9. The Paris Endoscopic Classification of Superficial Neoplastic Lesions: Esophagus, Stomach,
and Colon. *Gastrointest Endosc*. 2003; 6(Suppl.): S1–S23.
10. Sonnenberg A. We see only what we already know (abstract). *Gastroenterology* 2003;
124(Suppl.): AB 353.
11. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Classification of Colorectal
carcinoma. 1st English Edition. Tokyo: Kanehara a Co., 1977.
12. Urban O, Fojtík P, Kliment M, Janík D. Ploché nádorové léze střevní. *Endoskopie* 2007; 16(3):
55–60.
13. Okuno T, Sano Y, Ohkura Y, Kudo S. Incidence of and clinicopathological characteristics of
depressed type lesions: baseline findings of multicenter retrospective cohort study (abstract).
Early Colorectal cancer. 2004; 8: 21–27.
14. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon
and rectum. *Ann Surg*. 1954; 139: 846–851.
15. Zavoral M. Screening kolorektálního karcinomu v České republice-současný stav. *Trendy
v medicíně 2002 – Gastroenterologie*. Praha: Triton, 2002: 112–115.
16. Frič P, Zavoral M, Dvořáková H et al. An adapted program of colorectal cancer screening –
7 years experience and cost benefits analysis. *Hepato Gastroenterology* 1994; 41: 413–416.