

Klasifikace kolorektálního karcinomu

Miroslav Zavoral, Gabriela Vojtěchová, Štěpán Suchánek

Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Jednotná a výstižná klasifikace kolorektální neoplazie usnadní mj. identifikaci osob zatížených vyšším endogenním rizikem vzniku kolorektálního karcinomu (KRK), která je nezbytná pro optimální primární a sekundární prevenci tohoto zhoubného onemocnění. Zhodnocení makroskopického vzhledu kolorektální léze pomocí Pařížské a Kudovy klasifikace umožní endoskopistům poměrně přesně predikovat histologickou povahu afekce. Stanovení histologického typu, gradingu a stagingu kolorektálního karcinomu je základním předpokladem pro volbu optimálního léčebného postupu.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, maligní polyp, klasifikace, management.

Colorectal cancer classification

Unified and accurate colorectal cancer (CRC) classification is very useful for identification individuals with higher risk of this malignant disease. It is important for optimal primary and secondary CRC prevention settings. The assessment of the macroscopic appearance of colorectal lesions due to the Paris and Kudo classification makes the histological characteristic prediction easier. The knowledge of histology type, grading and staging of colorectal cancer is the main prerequisite for successful treatment.

Key words: colorectal cancer, malignant polyp, classification, management.

Onkologie 2013; 7(4): 172–175

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je druhým nejčastějším maligním onemocněním ve vyspělých zemích. Česká republika zaujímá již několik let přední příčky ve světové incidenci a mortalitě na toto zhoubné onemocnění. Jednotná klasifikace je zcela zásadní pro posouzení rozsahu nádorového onemocnění, k predikci přežití, výběru vhodné terapie a k hodnocení efektu léčby. Nemalý význam má také pro dispenzarizaci nemocných a jejich blízkých v rámci sekundární prevence.

Etiopatogeneze kolorektálního karcinomu

Vzhledem k míře zastoupení endogenních rizikových faktorů vzniku kolorektálního karcinomu rozlišujeme tyto základní typy: sporadický, hereditární, familiární KRK a KRK asociovaný s idiopatickými střevními záněty.

Sporadický kolorektální karcinom tvoří 80–85 % všech KRK a vzniká na podkladě benigních adenomových polypů. Nejsilnějším endogenním rizikovým faktorem pro vznik sporadického KRK je věk. Významný nárůst incidence KRK pozorujeme od 50. roku života. Rychlost progresu adenomového polypu v karcinom záleží především na jeho velikosti a stupni dysplazie.

Od nejčastějšího sporadického kolorektálního karcinomu je nezbytné odlišit **hereditární formy** KRK, které tvoří níže uvedené dobře definované genetické syndromy. Tito nemocní vyžadují specifický, často radikálnější, léčebný přístup včetně vyšetření a dispenzarizace příbuzných 1. stupně.

Lynchův syndrom (LS), dříve nazývaný hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC), je autozomálně dominantně dědičné onemocnění s incidencí 1/500–1000, způsobené zárodečnou mutací v tzv. mutátorových genech (MMR – mismatch repair genes: MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 a MSH6) (12), které produkují enzymy opravující chyby vzniklé při replikaci jednotlivých úseků molekuly DNA. Tzv. mikrosatelitovou nestabilitu (MSI) lze detekovat i v biopsii či v resekátech nádorové tkáně. Lynchův syndrom je zodpovědný za 2–3 % všech KRK. Celoživotní riziko vzniku maligního onemocnění (kolorektálního karcinomu, karcinomu endometria, ovaria, žaludku, tenkého střeva, pankreatu, hepatobiliárního systému, CNS, ledviny a ureteru) je u postižených jedinců 25–75 %. Metachronní KRK se v desetiletém intervalu vyvine až u 16 % (3) nemocných s LS. Syndromem Muir-Torre nazýváme sdružení sebaceozních kožních nádorů s interními malignitami. Syndrom je zapříčiněn mutací v genech MLH1 a MSH2.

Identifikace nemocných a rodin s Lynchovým syndromem je obtížná a metodologie je stále předmětem odborných diskuzí. Dle National Comprehensive Cancer Network je genetické testování na LS indikováno u jedinců, kteří splňují Amsterdamská kritéria II (tabulka 1) nebo revidovaná Bethesda kritéria (tabulka 2), všechny ženy s karcinomem endometria ve věku pod 50 let a dále jedince z rodiny s prokázaným LS (4). Splnění Amsterdamských kritérií II je indikací k vyšetření genů MLH1, MSH2 a MSH6, ev. při jejich negativitě i genu PMS2 (5). Bethesda guidelines shrnují, v ja-

kých případech má být indikováno vyšetření KRK na mikrosatelitovou instabilitu (MSI) (6).

Léčba nemocných s LS a kolorektálním karcinomem má svá specifika. Vzhledem k již zmíněnému vysokému riziku metachronního KRK je vhodné předoperačně zvážit provedení subtotální kolektomie s ileorektální anastomózou a dále profylaktickou hysterektomií s event. adnexektomií u nemocných žen. Následná dispenzarizace nemocných s LS je zaměřena mj. na časnou diagnostiku přednádorových stadií ostatních přidružených malignit. Dovyšetření a následné sledování rodiny je samozřejmostí.

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění tlustého střeva s různě vyjádřenými extrakolickými znaky, způsobené zárodečnou mutací genu APC (adenomatous polyposis coli). Typickým fenotypem je kolonoskopický nálezní mnohočetných adenomových polypů tlustého střeva (až 103). Nemocní mají téměř 100 % riziko vývoje KRK, a to již od 3. dekády života. Incidence tohoto syndromu je 1–7/8000 a je zodpovědný za < 1 % všech KRK. Při podezření na FAP je nezbytné genetické vyšetření nemocného (detekce mutací v APC genu). Při zjištění těžkého stupně polypózy, dysplazie těžkého stupně či invazivního karcinomu je indikována totální kolektomie či proktokolektomie. Dispenzarizace nemocných je zaměřena i na záchyt dalších přidružených malignit, kterými jsou karcinom duodena, s celoživotním rizikem vzniku 4–12 % (7), karcinom pankreatu (2 %), papilární karcinom štítné žlázy

Tabulka 1. Amsterdamská kritéria II

Amsterdamská kritéria II
■ V rodině jsou alespoň tři příbuzní s karcinomem sduženým s LS (kolorektální karcinom, karcinom endometria, tenkého střeva, ureteru a ledvinné pánevky), jeden z nich je příbuzný prvního stupně ostatních dvou ■ Jsou postiženy alespoň dvě po sobě jdoucí generace ■ Alespoň jeden nemocný byl mladší 50 let v době diagnózy ■ Nádor byl verifikován patologem ■ Familiární adenomatózní polypóza byla vyloučena (pokud je zastoupen KRK)

Tabulka 2. Revidovaná Bethesda kritéria

Revidovaná Bethesda kritéria
■ KRK diagnostikovaný ve věku pod 50 let ■ Jedinec se synchronním či metachronním karcinomem asociovaným s LS ■ Suspektní histologický nález KRK (infiltrace tumoru lymfocyty, medulární karcinom, karcinom z prstenčitých buněk) ve věku pod 60 let ■ KRK diagnostikovaný u jedince se dvěma příbuznými (1. či 2. stupně) s tumory asociovanými s LS ■ KRK diagnostikovaný u jedince s jedním příbuzným 1. st. s tumorem asociovaným s LS a diagnostikovaným ve věku pod 50 let

Tabulka 3. Pařížská klasifikace povrchových lézí

Pařížská klasifikace povrchových lézí		
Typ	Skupina	Morfologie
Polypoidní	0-Ip	stopkaté
	0-Is	přisedlé
Nepolypoidní	0-IIa	povrchové vyvýšené
	0-IIb	ploché
	0-IIc	povrchové vkleslé
Nepolypoidní vyhloubené	0-III	vyhloubené
Smíšené	0-IIa + 0-IIc	

(1–2 %), meduloblastom (1 %) a v dětském věku ještě hepatoblastom (8). Onemocnění, v závislosti na genotypu, může být dále spojeno s benigními klinickými nálezy (tzv. kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu, desmoidní nádory, osteomy, epidermoidní cysty, fibromy, odontomy a zubní abnormality).

Atenuovaná FAP je méně závažná varianta FAP, charakterizovaná „pouze“ 70% průměrným celoživotním rizikem získání KRK. V tlustém střevě zaznamenáme v průměru 30 adenomových polypů, které jsou častěji situovány v proximálním úseku tlustého střeva. Stejně tak jako u FAP je karcinom duodena druhou nejčastější malignitou po KRK. Naopak benigní nádory jsou u aFAP raritní.

MYH asociovaná polypóza je recesivně dědičná polypóza podmíněná bíaleickou zárodečnou mutací v genu MYH. Typickým fenotypem je mnohočetná střevní polypóza. Počet polypů

však výrazně kolísá (od pěti po několik set). Časté je postižení proximální části tlustého střeva (9).

Turcotovým syndromem je nazýváno sdužení adenomatózní polypózy tlustého střeva s maligním tumorem mozku (glioblastomem, meduloblastomem, astrocytomem), které je zapříčiněno mutací genů APC a hMSH2.

Gardnerovým syndromem je označována FAP spojená s desmoidními tumory a osteomy.

Hereditární smíšený polypózní syndrom (HMPS) je klinickou kombinací AAPC s juvenilními a hyperplastickými polypy. Nemocní mají 9–13x vyšší riziko vzniku KRK oproti běžné populaci. Přesná genetická příčina tohoto syndromu není dosud objasněna.

Peutz-Jeghersův syndrom (PJS) je charakterizován asociací gastrointestinálních hamartomových polypů s mukokutánními pigmentacemi a je spojen s 66% celoživotním rizikem malignit gastrointestinálního traktu (GIT): tenké střevo, tlusté střevo, jícen a pankreas. U mužů je zvýšené riziko nádorů varlat ze Sertoliových buněk a u žen karcinomu mammy, ovarií a cervixu. Indikací k vyšetření zodpovědného genu STK11 je přítomnost 2 a více hamartomových polypů v GIT nebo 1 hamartomový polyp a pozitivní rodinná anamnéza PJS nebo 1 hamartomový polyp a mukokutánní pigmentace (10).

Familiární KRK se vyznačuje výskytem kolorektální neoplazie u příbuzných 1. stupně a zároveň nesplňuje kritéria pro výše uvedené hereditární syndromy. Nemocní mají tzv. vrozenou náchylnost ke vzniku KRK, která má však multigení charakter. Doporučený postup pro dispenzarizaci nemocných s familiárním výskytem kolorektálního karcinomu je test na okultní krvácení do stolice v jednoletém intervalu 10 let před nejčasnějším věkem výskytu nádoru v rodině a dále ročně mezi kolonoskopiemi. Kolonoskopie od věku 0–10 let nižším, než se KRK vyskytl v rodině, a dále ve 2–5letých intervalech.

KRK asociovaný s idiopatickými střevními záněty (ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou) tvoří zhruba 1 % všech KRK. Riziko vzniku KRK signifikantně roste s délkou trvání nemoci, jejím rozsahem, aktivitou zánětu a přítomností primární sklerozující cholangitidy hlavně u ulcerózní kolitidy.

Vyšším endogenním rizikem vzniku KRK jsou zatíženy i osoby po kurativní resekci střeva pro karcinom, po endoskopickém snesení adenomového polypu tlustého střeva, ženy s anamnézou karcinomu prsu, ovaria a dělohy. Všechny výše uvedené skupiny osob označujeme jako skupiny s vysokým rizikem vývoje kolorektálního karcinomu, a proto by měli být pravidelně endoskopicky dispenzarizováni.

Klasifikace polypů kolon

Polypy, slizniční výčnělky promínající do lumen střeva, mohou mít svůj původ ve sliznici (př. adenom) nebo submukóze (př. lipom). Slizniční léze jsou tradičně dělené na nádorové (adenomy, karcinomy) a nenádorové (hyperplastické, zánětlivé, juvenilní aj.).

Adenomové polypy

Podle histologické skladby dělíme adenomy na tubulární, tubulovilózní a vilózní. V tomto pořadí se také zvyšuje riziko maligního zvratu. Dále mezi adenomy řadíme tradiční pilovitý adenom (Traditional serrated adenoma, TSA), který má histologicky pilovité vzhled a zároveň vykazuje cytologické abnormality. Svým často stopkatým tvarem může imitovat klasický adenom. Častěji se nachází v proximálním tračníku, ale v distálním není raritní (33 % všech TSA). Doporučení stran terapie a dispenzarizace jsou shodná s managementem adenomových polypů. Tzv. smíšený polyp je definován jako kombinace více typů pilovitých lézí (hyperplastický polyp, sesilní pilovitá léze, TSA), nebo alespoň jednoho typu pilovité léze s adenomem.

Vídeňská klasifikace (tabulka 1) (11) poměrně komplikovaně hodnotí histologickou přítomnost a stupeň neoplazie s hloubkou invaze. Dle Evropských doporučení pro screening a diagnostiku KRK ve shodě s Americkou společností pro gastrointestinální endoskopii je však vhodnější rozlišovat pouze dva stupně kolorektální mukózní neoplazie: nízký (low grade) a vysoký (high grade). Vzhledem k nulovému riziku postižení lymfatických uzlin a založení vzdálených metastáz při omezení kolorektální neoplazie na mukózu jsou termíny intra-mukózní karcinom či carcinoma in situ autory považovány za zavádějící a nahrazovány pojmem high grade dysplazie (HGD) (12).

Velikost polypu je dalším důležitým znakem, dle kterého lze usuzovat na riziko maligního zvratu. Hranice mezi malým a velkým adenomem byla stanovena na 10 mm. Za tzv. pokročilý adenom, tedy adenom s vyšším maligním potenciálem, označujeme lézi velikosti 10 mm a více, s vilózní komponentou či high grade kolorektální neoplazií.

Tradiční dělení adenomů na polypoidní, ploché a vkleslé není již aktuální. Pro vyšší riziko KRK související s plochými/vkleslými lézemi je zaváděn pojem „nepolypoidní léze“. Makroskopický vzhled povrchových lézí kolon v současné době upřesňujeme pomocí Pařížské klasifikace povrchových lézí (tabulka 3).

Tabulka 4. TNM klasifikace, 7. edice

TNM klasifikace, 7. edice	
T	
Tx	nádor nemůže být vyloučen
T0	žádný primární nádor
Tis	Ca in situ, invaze do lamina propria mucosae – nově HG mukózní neoplazie
T1	invaze do submukózy
T2	invaze do muskuláris propria
T3	invaze přes muskuláris propria
T4	
T4a	nádor prorůstá na viscerální peritoneum
T4b	nádor prorůstá do okolních orgánů
N	
Nx	postižení uzlin nemůže být vyloučeno
N0	bez postižení regionálních lymfatických uzlin
N1	postižení 1–3 regionálních lymfatických uzlin
N1a	1 uzlina
N1b	2–3 uzliny
N1c	satelity v subseróze, bez postižení regionálních lymfatických uzlin
N2	postižení 4 a více regionálních lymfatických uzlin
N2a	4–6 uzlin
N2b	7 a více uzlin
M	
Mx	vzdálené metastázy nemohou být vyloučeny
M0	bez vzdálených metastáz
M1	vzdálená metastáza
M1a	metastáza omezená na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální lymfatická uzlina)
M1b	metastáza ve více než jednom orgánu nebo postižení peritonea

Tabulka 5. Klinická stadia KRK

Klinické stadium			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/2	N0	M0
Stadium II	T3/4	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T4a	N0	M0
Stadium IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	jakékoliv T	N1/2	M0
Stadium IIIA	T1/2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stadium IIIB	T3–4a	N1	M0
	T2–3	N2a	M0
	T1–2	N2b	M0
Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
	T3–4a	N2b	M0
	T4b	N1–2	M0
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b

Rozlišení normální sliznice od hyperplastických polypů, adenomů a časných karcinomů je s jistou limitací možné již in vivo v průběhu endoskopie na základě minimálních změn povrchu sliznice (pit patern) a podle abnormalit v průběhu povrchových cév (vascular pattern). Detailní zobrazení sliznice umožňuje především širokouhlá endoskopie s vysokým rozlišením (high-resolution endoscopy) a chromoendoskopie (klasická i virtuální). Kudova klasifikace rozlišuje pět základních typů slizničních povrchů v kolon. Léze I. a II. typu představují normální či hyperplastickou sliznici, zatím co léze III. až V. typu jsou neoplastické (13, 14).

Management adenomů

Přítomnost adenomového polypu v kolon zvyšuje riziko detekce další kolorektální neoplazie při dispenzární kolonoskopii. Po kompletním endoskopickém odstranění adenomových polypů je do tří let při dispenzární endoskopii zachycen alespoň jeden adenom u 33–50 % jedinců a při pětiletém sledování se u 0,3–0,9 % nemocných vyvine kolorektální karcinom (15, 16). Dle Evropských guidelines pro screening a diagnostiku KRK je doporučeno na základě prvotní endoskopie rozdělit nemocné do tří skupin. Do první skupiny s nízkým rizikem vývoje kolorektální neoplazie jsou zařazeni jedinci s 1–2 adenomy < 10 mm s tubulární strukturou a nízkým stupněm dysplazie, u kterých není dispenzární kolonoskopie indikována a je doporučen návrat do screeningového programu (primární screeningová kolonoskopie či test na okultní krvácení do stolice za 10 let). Středně rizikové jedince (3–4 malé adenomy či alespoň jeden adenom ≥ 10 mm a < 20 mm nebo adenom s vilózní strukturou či HGD) je třeba pozvat k follow up kolonoskopii za 3 roky a při její negativitě za dalších 5 let. Vysoce rizikový pacient s ≥ 5 malými adenomy či alespoň jedním ≥ 20 mm by měl přijít na dispenzární kolonoskopii již za 1 rok a při negativním nálezů za další 3 a 5 let.

U objemných plochých lézí s HGD odstraněných metodou piecemeal či takových, kde si endoskopista není jist kompletní resekci, je vhodné provést kontrolní endoskopii s odstupem 3 měsíců k ev. odstranění zbytkové adenomové tkáně. Pokud po 1–3 sezeních v intervalu 3–6 měsíců se nedaří lézi kompletně endoskopicky odstranit, je indikováno chirurgické řešení (17). Výše uvedená doporučení je nutné modifikovat s ohledem na kvalitu primární kolonoskopie, věk a anamnézu nemocného (12).

Maligní polypy

Adenokarcinomem je označována invaze nádorových buněk přes lamina muscularis mucosae do submukózy. Taková léze, která přesahuje m. mucosae, ale neinvaduje do muscularis propria má dle TNM klasifikace staging pT1. Riziko metastatického postižení lymfatických uzlin lze odvodit od hloubky invaze tumoru do submukózy. Pokud nádorové buňky nepolypoidního pT1 KRK zasahují jen superficiální třetinu submukózy (sm1), je riziko metastatického postižení lymfatických uzlin pouze 2 %, pokud prorůstá do střední (sm2) a distální třetiny (sm3), riziko vzrůstá na 8, resp. 23 % (18). V Japonsku je rozšířená Uenova klasifikace, dle které je rozhodujícím kritériem hloubka a šířka invaze nádorových buněk pod muscularis mucosae. Haggitt klasifikuje stopkaté polypoidní léze dle stupně invaze do stopky polypu (stupeň 1–4).

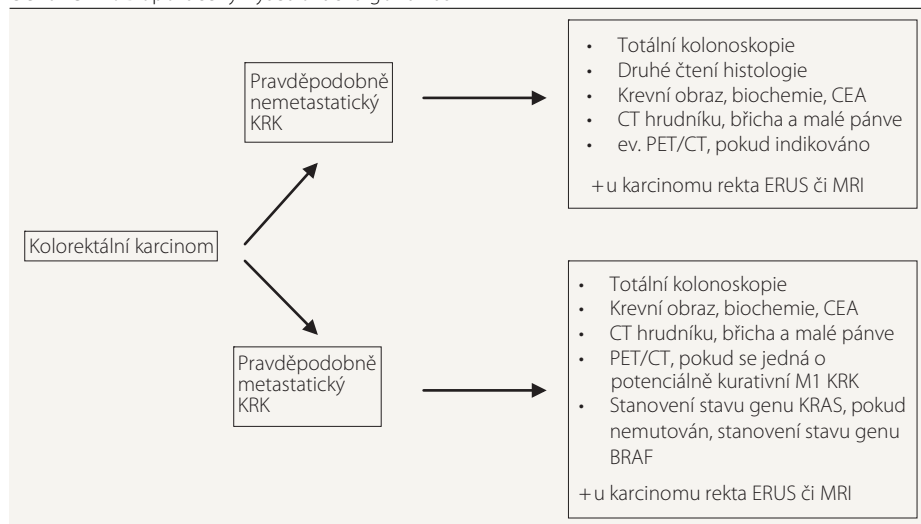
Mezi prognosticky nepříznivá kritéria asociovaná s vysokým rizikem postižení lymfatických uzlin a lokální rekurence po endoskopické resekci patří: nízký stupeň diferenciace, angioinvaze a lymfangioinvaze, postižení okrajů histologického preparátu tumorem a inkompletní endoskopická resekce.

Management maligních polypů

U stopkatých maligních polypů (0-Ip, pT1) s absencí výše uvedených nepříznivých známek je za definitivní kurativní léčbu považována endoskopická resekce (polypektomie). Maligní přisedlé polypy či ploché léze ohraničené na submukózu, bez přítomných nepříznivých známek, které byly odstraněny endoskopickou mukozální resekci en block, mají velmi nízké riziko postižení lymfatických uzlin či lokální recidivy a endoskopickou léčbu lze považovat za adekvátní. Po endoskopické resekci maligního polypu je indikována dispenzární kolonoskopie za 3 až 6 měsíců (17). Pokud je však karcinom málo diferencovaný, vzdálenost maligních buněk od okraje resekátu je ≤ 1 mm, v histologickém preparátu detekujeme známky invaze do cév či lymfatických uzlin nebo je léze odstraněna po částech (piecemeal), nelze endoskopický výkon považovat za sufficientní a chirurgická resekce je pak nezbytná.

Histologické typy KRK

Dle WHO klasifikace nádorů (19) rozlišujeme následující histologické typy kolorektálního karcinomu: adenokarcinom, mucinózní karcinom (> 50 % nádoru je tvořeno mucinem), karcinom z prstenčitých buněk, adenoskvamózní karcinom (obsahující žláznatou i dlaždicovou komponentu), medulární karcinom (lymfoidní infiltrát ve stromatu), skvamózní (epidermoidní) karcinom, malobuněčný karcinom, nediferencovaný karcinom aj.

Obrázek 1. Doporučený vyšetřovací algoritmus KRK

Histopatologický grading nádoru (G1–G4) určuje mikroskopický stupeň diferenciace nádorových buněk, resp. glandulární komponenty tumoru. G1 značí dobře diferencovaný nádor, G4 nediferencovaný a u GX nelze stupeň diferenciace určit.

Staging KRK

Před zahájením adekvátní terapie KRK je nezbytné nemocné kompletně vyšetřit pomocí zobrazovacích metod a stanovit staging (tabulka 4) a klinické stadium (tabulka 5) dle sedmého vydání TNM klasifikace (20). Předoperační staging značíme písmenem „c“ a definitivní pooperační staging prefixem „p“. Klinicko-morfologickou klasifikaci dle Dukese považujeme za obsoletní. Doporučený vyšetřovací algoritmus nemocných s KRK shrnuje obrázek 1 (21). Základním nástrojem stagingu je provedení CT břicha, malé pánve a dle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i CT hrudníku. Celotělová pozitronová emisní tomografie (PET) či její kombinace s CT není rutinně indikována. Vstupně se provádí pouze u potenciálně chirurgicky kurabilního generalizovaného KRK. Lokální staging neoplazií colon, zejména pokud uvažujeme o endoskopickém řešení, můžeme upřesnit pomocí endosonografické miniproby s vyšetřovací frekvencí 20–30 MHz zaváděné pracovním kanálem kolonoskopu. U nemocných s karcinomem rekta je ke stanovení stagingu nezbytné endosonografické vyšetření rekta (preferované u časných stadií cT1–cT2) nebo zobrazení malé pánve magnetickou rezonancí (preferované u pokročilejších tumorů).

Při podezření na metastatické onemocnění se již standardně vyšetřuje primární nádor

(ev. metastáza) na přítomnost mutace genu KRAS (kodon 12 a 13 v exonu 2), která predikuje špatnou odpověď na biologickou terapii cetuximabem a panitumumabem (22, 23). Mutace BRAF je dalším markerem rezistence k anti-EGFR terapii (24). Management léčby kolorektálního karcinomu shrnuje doporučení publikované v Modré knize České onkologické společnosti (25).

Závěr

Přesná a mezinárodně uznávaná klasifikace kolorektálního karcinomu je zcela zásadní pro optimální aplikaci diagnostických a terapeutických algoritmů. Doporučené postupy je však nezbytné individuálně přizpůsobit komorbiditám i přáním jednotlivých pacientů.

Podpořeno grantem IGA MZ ČR NT 13673.

Literatura

- Peltomäki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Database and results of a collaborative study—The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 1997; 113: 1146–1158.
- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997; 17: 271–272.
- Plevová P, Novotný J, Šachová M, Křepelová A, Foretová L. Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC, Lynchův syndrom). *Klin Onkol* 2009; 22(Suppl): S12–S15.
- Randall WB, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Colorectal Cancer Screening*, Version 2. 2012.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453–1456.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96(4): 261–268.

- Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53(3), pp. 381–386.
- Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044–2058.
- Lubbe SJ, Di Bernardo MC, Chandler IP, et al. Clinical implications of the colorectal cancer risk associated with MUTYH mutation. *J Clin Oncol* 2009; 27(24): 3975–3980.
- Tomlinson IPM, Houston RS. Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 1007–1011.
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*, 2002; 51(1): 130–131.
- Quirke P, Riso M, Lambert R, et al. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis In Segnan N, Patnick J, Von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, 1st ed., European Union, 2010: 206–232.
- Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8–14.
- Rejchrt S. Gastrointestinal epithelial neoplasia. We can see only what we already know. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 143–146.
- Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, et al. Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology*, 2005; 129(1): 34–41.
- Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*, 2009; 136(3): 832–841.
- ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005; 61(1).
- Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis.Colon Rectum*, 45(2) 200–206.
- Hamilton SR, Rubio CA, Vogelstein B, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, editors. *Health Organization classification of tumours. Tumours of the digestive system*. Lyon, France: IARC Press; 2000. p. 101–119.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, et al. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th edition, 2009. Wiley-Blackwell.
- Benson B, Arnoletti JP, Bekaii-Saab T, et al. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 2. 2012, 2011
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(10): 1626–1634.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(14): 1408–1417.
- Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, Sartore-Bianchi A, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35): 5705–5712.
- Vyzula R, et al. *Modrá kniha České onkologické společnosti. Masarykův onkologický ústav*; 2013. 59–75.

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 13. 8. 2013

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, PhD.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6

miroslav.zavoral@uvn.cz