Kolorektální karcinom – současný pohled na diagnostiku a léčbu

MUDr. Petr Diviš, Ph.D.¹, MUDr. Kristýna Divišová², MUDr. Jana Katolická, Ph.D.³, MUDr. Simona Rotnáglová³

¹SurGal Clinic, Brno

²Onkologie, Kroměřížská nemocnice a.s.

³Onkologicko-chirurgické oddělení, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Kolorektální karcinom (CRC) je nejčastější malignitou trávicího ústrojí a patří mu druhé místo mezi všemi maligními tumory. U žen je častější jen karcinom prsu, u mužů karcinom prostaty. Každoročně je diagnostikováno 8 000 nových případů CRC, 4 000 nemocných na tento typ nádorového onemocnění každoročně umírá. Existuje celá řada rizikových faktorů, které mohou zvyšovat pravděpodobnost výskytu CRC, dělí se na exogenní a endogenní. Léčba karcinomu kolorekta je multidisciplinární a pouze spolupráce odborníků mnoha oborů může vést k časně diagnostice a léčbě CRC. V současné době má ve strategii onkologické léčby kolorektálního karcinomu zásadní postavení chirurgie. Ke zkvalitnění managementu léčby pacienta s CRC je důležitá funkce indikačních komisí a onkochirurgická specializace. Zvláště alarmující je rozdíl v diagnostice pokročilých stadií onemocnění v České republice, na rozdíl od vyššího zachytu časných stadií onemocnění ve vyspělých zemích. Změnu tohoto trendu by měly přinést screeningové programy. I u kolorektálního karcinomu platí, že léčba časných stadií je výrazně jednodušší, ekonomičtější a může vést k úplnému vyléčení onemocnění.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, multidisciplinární péče, screeningové programy, onkochirurgie.

Colorectal carcinoma – present view on diagnostics and treatment

A colorectal carcinoma (CRC) is considered to be the most frequent GIT malignancy and is the second most frequent amongst all malignant tumors. There is only a breast cancer in woman and a prostate cancer in men more plentiful. There are 8000 newly diagnosed cases of CRC every year. And 4000 patients dies of CRC yearly. There are plentiful exogenic and endogenic risk factors rising probability of appearance of CRC. A CRC diagnostics and treatment is a multidisciplinary task. Close co-operation of experts in many fields is the only way to early diagnostics and proper treatment of CRC. Surgery is considered to be fundamental in strategy of oncological treatment of CRC. Implementation of „indication boards“ and onco-surgical specialization plays important role in improving CRC management. The difference in number of early stages diagnosed in other developed countries and advanced stages diagnosed in the Czech Republic is found the most alarming. Introduction of a screening programs should bring a turning point in this infamous trend. It is obvious that treatment of early stages of CRC is simpler economical and could lead to total recovery.

Key words: colorectal cancer, multidisciplinary care, screening programs, oncosurgery.

Incidence a mortalita

Kolorektální karcinom je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz ve všech vyspělých státech. Jeho incidence setrvale narůstá, zatímco mortalita má klesající tendenci. Česká republika navíc bohužel obsazuje přední místa v mezinárodním srovnání. Populační zátěž je skutečně vysoká, ročně je v ČR nově diagnostikováno kolem 8 000

pacientů s CRC a zhruba 4 000 pacientů na něj zemře (obrázek 1). U mužů je incidence i mortalita kolorektálního karcinomu vyšší než u žen (1, 2).

Etiologie kolorektálního karcinomu

Kolorektální karcinom je v 80 % charakterizován sporadickým výskytem. Familiární

(hereditární formy) tvoří 20 % všech těchto nádorů. Mezi hereditární onemocnění se řadí syndrom mnohočetné adenomatózní polypózy, syndrom familiárního výskytu nepolypózních karcinomů tlustého střeva (Lynchův syndrom I, II). Při podezření na dědičnou formu kolorektálního karcinomu je indikováno genetické vyšetření. Na jeho základě pak může být

Obr. 1. Incidence a mortalita C18–C21, obě pohlaví; zdroj dat: NOR

upraven léčebný plán a navrženo podrobnější sledování pro příbuzné (3, 4).

K udávaným exogenním faktorům patří převážně vyšší podíl živočišných tuků v potravě, nedostatek fermentabilní vlákniny v potravě, úprava potravin smažením, grilováním a pečením, nedostatek vápníku v potravě, nedostatek vitaminů A, C, E a selenu, kouření cigaret a zvýšená konzumace alkoholu. Dalším samostatným rizikovým faktorem je abdominální obezita. Vyšší riziko vzniku CRC je také u pacientů s diabetem 2. typu.

Za predisponující změny se považují dysplastické změny, ulcerózní kolitida, Crohnova choroba (5, 6).

Diagnostika kolorektálního karcinomu

V časném stadiu je kolorektální karcinom asymptomatický, později se může projevat změnou defekačního rytmu, enteragii, bolestmi břicha či anemickým syndromem. V případě nalezení nádoru jsou základními diagnostickými požadavky histologické potvrzení, určení lokalizace, rozsahu (lokální i vzdálené postižení) a určení biologického chování nádoru. Vyšetření per rektum je nezbytnou součástí fyzikálního vyšetření. Z objektivních vyšetřovacích metod je upřednostňováno endoskopické vyšetření. Pro svou vysokou senzitivitu a možnost bezprostřední intervence je kolonoskopie zlatým standardem v diagnostice kolorektálního karcinomu. V rámci stagingu se následně doplňuje CT břicha a malé pánve,

skiangram či CT hrudníku a u karcinomu rekta ještě vyšetření endosonografické či zobrazení malé pánve magnetickou rezonancí (MRI). Onkomarkery (CEA, CA 19-9) jsou odebírány k následné monitoraci efektu léčby, případně rekurence onemocnění. Neinvasivní alternativou kolonoskopie je CT kolonografie, která se v praxi užívá k dovyšetření střeva po inkompletní kolonoskopii (5, 6). V případě nejasného nálezu jsou doplněna další potřebná vyšetření. K objasnění nejasných ložisek v játrech může pomoci ultrazvukové vyšetření s kontrastní látkou nebo MRI. PET (pozitivní emisní tomografie) nebo PET/CT nepatří k základnímu souboru vyšetření, v individuálních případech však mohou být pro diagnostiku velmi užitečné (7).

TNM klasifikace

Strategie léčby lze stanovit až po dokončeném stagingu. Od 1. 1. 2011 se u nás používá TNM klasifikace zhoubných novotvarů, 7. vydání, česká verze 2011, v elektronické podobě dostupné na <http://www.uzis.cz/system/files/tnm-7.pdf> (tabulka 1).

Histologické hodnocení

Dle histologické stavby samotného nádoru rozlišujeme adenokarcinom, mucinózní adenokarcinom, karcinom z prstencových buněk, skvamózní karcinom, adenoskvamózní karcinom, nediferencovaný karcinom a neklasifikovatelný karcinom. Morfologicky jsou karcinomy kolorekta klasifikovány jako dobře, středně, špatně diferencované a nediferencované karcinomy.

Makroskopicky může mít kolorektální karcinom formu polypoidní, ulcerózní a difúzní (skirhus) (8). Pro cílenou léčbu kolorektálního karcinomu monoklonálními protilátkami proti receptorům pro epidermální růstový faktor (tzv. anti-EGFR moAb) je standardně prováděna analýza stavu genu K-ras v nádorové tkáni resekátu u všech pacientů, kde histopatologické vyšetření prokáže stadium III či vyšší. Tento biomarker umožní predikci účinnosti anti EGFR moAb terapie. Pouze pacienti, v jejichž nádoru nebyla prokázána přítomnost mutací v K-ras genu (nemutovaný gen K-ras, K-ras wild-typ), jsou vhodní pro tento druh terapie a lze u nich očekávat pozitivní terapeutickou odpověď.

Léčba kolorektálního karcinomu

Léčba kolorektálního karcinomu je multidisciplinární. Klíčovou úlohu v léčbě karcinomu rekta však hraje chirurg, respektive onkochirurg. Aby byla naděje na co nejlepší výsledky léčby tohoto onemocnění, je nutná úzká spolupráce mezi všemi obory. Bez dobré diagnostiky, kvalitní histologie a účinné onkologické terapie by chirurgická léčba byla méně úspěšná.

V léčbě kolorektálního karcinomu se uplatňuje léčba chirurgická, chemoterapie, cílená biologická léčba a významné místo především

Obr. 2. Schematické znázornění totální mezorektální excize (TME) **Obr. 3.** Schematické znázornění totální mezorektální excize (TME)

Tab. 1. TNM klasifikace

T1	submukóza
T2	muscularis propria
T3	subseróza, perikolické/perirektální tkáň
T4a	viscerální peritoneum
T4b	jiné orgány nebo struktury
N1a	1 regionální
N1b	2–3 regionální
N1c	satelit (y) bez regionálních uzlin
N2a	4–6 regionálních
N2b	7 a více regionálních
M1a	1 orgán
M1b	> 1 orgán nebo peritoneum

v terapii karcinomu konečníku má radioterapie. Často je nutná kombinace těchto léčebných metod.

Nejlepší léčebné výsledky s možností úplného uzdravení jsou podobné jako u jiných nádorových onemocnění dosahovány v časných stadiích onemocnění. Léčba je v takovém případě relativně jednoduchá, rychlá a ekonomicky nejméně náročná. Při záchytu velmi časného nádoru může být dostatečným řešením endoskopické odstranění maligně zvrhělého polypu, nádory konečníku lze resekovat s použitím operačního rektoskopu. Většinou je ale v časném stadiu onemocnění indikována chirurgická resekce. V případě lokálně pokročilých nádorů konečníku je často indikována předoperační, tzv. neoadjuvantní chemoradioterapie. Jedná se o kombinaci chemoterapie a radioterapie. Tímto postupem se snižuje riziko lokální recidivy onemocnění a prodlužuje přežití. Po neoadjuvantní chemoradioterapii může dojít ke zmenšení nádoru konečníku a zvyšuje se pravděpodobnost kontinentní resekce bez nutnosti trvalé kolostomie. To umožňuje lokální kontrola po neoadjuvantní léčbě. Chirurgické odstranění nádoru dává pacientovi naději na úplné vyléčení nebo na významné prodloužení jeho života. Kvalita resekčního výkonu je nejdůležitějším prognostickým faktorem karcinomu rekta, vždy je cílem R0 resekce. V případě karcinomu rekta vždy s totální mezorektální excizí (9) (obrázky 2, 3).

Po resekci primárního nádoru je na základě histologického vyšetření rozhodnuto o indikaci adjuvantní (zajišťovací) chemoterapie. Jejím cílem je zničení zbývajících nádorových buněk, a tak prevence recidivy onemocnění. V adjuvantní léčbě se obvykle používají režimy s příznivým spektrem nežádoucích účinků. Tato chemoterapie je proti paliativním režimům relativně málo ekonomicky náročná.

Do palety chirurgických výkonů patří i paliativní řešení radikálně neresekabilních nebo metastatických nádorů. Jde většinou o kolostomie nebo by-passové operace obcházející nádor. Kvalitní chirurgické pracoviště má zvládnuto také minimálně invazivní techniky. Jedná se o laparoskopické výkony, mikrochirurgické techniky. V některých centrech se rozvíjí také roboticky asistované výkony.

Nejobtížnější a ekonomicky nejnáročnější je léčba metastatického onemocnění. Metastázy kolorektálního karcinomu nejčastěji vznikají v játrech, mohou ale být i v plicích nebo jinde. Pro metastatické onemocnění jsou indikovány chemoterapeutické režimy ekonomicky výrazně náročnější.

Účinnost, ale i cenu pak výrazně zvyšuje použití preparátů tzv. cílené (biologické) léčby (bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept...). Pro cytostatika je charakteristické necílené poškozování nukleových kyselin, které jsou společně buňkám nádorovým i zdravým. Cílená léčba je zaměřená na molekuly nebo procesy typické pro buňky nádorové. Účinnost některých preparátů lze dopředu odhadnout na základě vyšetření některých molekulárních prediktorů z nádorových buněk. V současnosti jsou jako důležitý prediktor rezistence k anti EGFR terapii (Cetuximab, Panitumumab) uznávané mutace K-ras prokazatelné u 35–45 % kolorektálních karcinomů. Použití léků této cílené léčby je omezeno na komplexní onkologická centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami. Při využití nejmodernějších režimů chemoterapie v kombinaci s cílenou léčbou přesahuje medián přežívání nemocných dvouletou hranici. V případě chirurgického odstranění metastáz více než 50 % nemocných přežívá 5 let. Léčba metastatického onemocnění je multimodální, každý pacient s potenciálně resekabilními metastázami by měl být projednán multidisciplinární komisí. Je nutné zvažovat celé spektrum metod jaterní chirurgie a intervenční radiologie (radiofrekvenční termoablace metastáz, chemoembolizace metastáz, embolizace portální žíly před operací jaterních metastáz apod.). Léčba by měla být „ušita na míru“ konkrétnímu pacientovi. Díky moderní onkologické léčbě dochází u 15–30 % pacientů s původně inoperabilními jaterními metastázami k regresi a chirurgické řešení pak možné je.

Resekovat lze také plicní a jiné metastázy. Pro úspěšnou léčbu metastatického kolorektálního karcinomu je nutná úzká mezioborová spolupráce. Každý pacient s kolorektálním karcinomem by měl mít možnost konzultace v centru, které poskytuje skutečně komplexní péči. V případě špatného celkového výkonnostního stavu nebo při opakované progresi onemocnění je nejlepší volbou léčba symptomatická. Důraz klademe na podpůrnou léčbu a kvalitu života léčených pacientů.

Léčba – schematicky

Stadium 0 (Tis, N0, M0)

- chirurgie: lokální excize nebo polypektomie do zdravé tkáň
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

Stadium I (T1-2, N0, M0, Dukes'A)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: není indikována

Stadium II (T3-4, N0, M0, Dukes'B)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)
 - kolon: pT3, N0, M0 – není indikována (sledování) pT4, N0, M0 a pT3, N0, M0 high risk podskupina1: bolusový nebo kont. 5-FU+/LV nebo kapecitabin1 nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX1
 - rektum: chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU/LV nebo kapecitabin1 + radioterapie
- neoadjuvantní chemoterapie + radioterapie:
 - rektum: 5-FU nebo kapecitabin1

Stadium III

(jakékoliv T, N1, N2, M0, Dukes'C)

- chirurgie: široká excize s anastomózou
- adjuvantní chemoterapie: (6 měsíců)

1. High risk skupina: neznámé resekční okraje, obstrukce, perforace střeva nádorem, špatná diferenciace nádoru, mucinózní složka, nedostatečný počet vyšetřených lymfatických uzlin (podmínkou pro přesný patologický staging je vyšetření nejméně 12 lymfatických uzlin). Lymfatická a/ nebo vaskulární a/ nebo perineuronální invaze.

2. Neoadjuvantní chemoterapie: u lokálně pokročilých karcinomů rekta (st. II a III) (stanoveno na podkladě endorektální ultrasonografie nebo MRI pánve) je indikována neoadjuvantní chemoterapie s bolusovým nebo kontinuálním podáním 5-FU nebo kapecitabinem v konkomitanci s RT na oblast pánve s cílem downstagingu a zvýšení procenta sfinkter šetřících operací.

- kolon: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV nebo kapecitabin¹ nebo FOLFOX nebo FLOX nebo XELOX
- rektum: bolusový nebo kont. 5-FU+/-LV + RT nebo kapecitabin¹ 8 cyklů + radio-terapie
- neoadjuvantní² chemoterapie + radioterapie:
 - rektum: bolusový nebo kontinuální 5-FU nebo kapecitabin¹

V neoadjuvantní i adjuvantní indikaci mají přednost kontinuální režimy na bázi 5-FU před bolusovými režimy. Kontinuální 5-FU lze nahradit kapecitabinem.

Stadium IV (jakékoliv T, jakékoli N, M1) + lokálně pokročilé inoperabilní onemocnění

Systémová paliativní chemoterapie a cílená léčba metastatického karcinomu korekta.

Základním pilířem léčebného algoritmu metastatického onemocnění je komplexní zhodnocení stavu pacienta, zda je, či není kandidátem

agresivní léčby, stanovení mutace onkogenu RAS a zařazení pacienta do jedné ze čtyř léčebných skupin dle doporučení ESMO (European Society for Medical Oncology). Resekabilitu lze zvýšit nejen onkologickou léčbou (chemoterapie + cílená léčba), ale i některými intervenčně radiologickými metodami (například embolizace větve v. portae k navýšení objemu reziduálního jaterního parenchymu atd.) a speciálními chirurgickými postupy (například etapové operace). Na základě komplexního vyšetření pacienta se hodnotí schopnost technicky odstranit všechna metastatická ložiska se zachováním dobré orgánové funkce resekovaných orgánů. U pacientů s primárně resekabilním onemocněním je indikována radikální resekce bez předchozí chemoterapie. U hraničně resekabilních či primárně neresekabilních pacientů zahajujeme léčbu kombinací systémové chemoterapie a cílené léčby s neoadjuvantním záměrem ve snaze o dosažení downstagingu a resekujeme ihned, jakmile je to technicky možné. Neresekabilní pacienty léčíme systémovou paliativní chemoterapií na bázi 5-fluorouracilu v kombinaci s irinotekanem nebo oxaliplatinou, u vybraných

pacientů do kombinace přidáváme anti-VEGF protilátku bevacizumab nebo – po vyloučení mutace onkogenu RAS – anti-EGFR protilátky cetuximab nebo panitumumab. Volba dalších linií léčby závisí na celkovém stavu pacienta, charakteristikách jeho nádorového onemocnění a toxicitě předchozí léčby. Kromě chemoterapie lze zvážit i VEGF-past ziv-aflibercept nebo multikinázový inhibitor regorafenib. Nejlepších výsledků dosáhneme postupným podáním všech cytostatik (v kombinacích, případně v monoterapii) a preparátů cílené léčby. Je nutné opakované posouzení nálezů na zobrazovacích vyšetřeních v prostředí multidisciplinární komise.

Konkrétní režimy jsou uvedené v Modré knize, vydané českou onkologickou společností, která vychází z medicíny založené na důkazech (10).

Screening karcinomu kolorekta

Od 1. ledna 2014 bylo v ČR zahájeno adresné zvaní občanů k preventivním vyšetřením na rakovinu kolorektálního karcinomu. Screening znamená plošné vyšetřování populace za účelem detekce léčitelného nádorového onemoc-

nění v jeho časných stádiích, kdy pacienti ještě nemají potíže a příznaky. Cílem screeningu je snížit morbiditu i mortalitu na sledované onemocnění. Kolorektální screening je založen na pravidelných testech okultního krvácení do stolice (TOKS) nebo na primární screeningové kolonoskopii. Kromě praktických lékařů byl screening rozšířen i na gynekology. Zjednodušeně se dá shrnout do následujících bodů:

- **Lidé ve věku 50–54 let** by si měli jednou ročně udělat test okultního krvácení do stolice (TOKS). Tento test je běžně k dostání u praktických lékařů a jeho provedení je zcela nenáročné.
- **Lidé starší 55 let** mohou buď pokračovat v pravidelných testech okultního krvácení do stolice (TOKS) (doporučováno jednou za dva roky), nebo se mohou rozhodnout pro primární screeningovou kolonoskopii, kterou postačí provést jednou za deset let v případě negativního nálezu.

Test na okultní krvácení – TOKS

V případě vyšetření TOKS je dáána přednost imunochemickým testům před testem guajakovým. Výhoda imunochemického testu (iTOKS) je v jeho senzitivitě a specifitě při odebrání pouze jednoho vzorku a i ve výrazně lepší spolupráci ze strany pacienta (dietní restriční opatření, hygienický aspekt). iTOKS je založen na detekci proteinu (lidského hemoglobinu) ve stolici pomocí monoklonální protilátky. Testy imunochemické dělíme na kvalitativní a kvantitativní, zatímco kvalitativní testy nám vyhodnotí test jako negativní či po-

zitivní, kvantitativní testy nám měří koncentraci hemoglobinu v daném vzorku. Od ledna 2013 došlo na základě společného konsenzu k utlumení klasických guajakových testů a v současnosti jsou doporučeny pouze imunochemické testy na okultní krvácení (FIT). Na českém trhu na druhou stranu existuje celá řada imunochemických testů, v současné době vyžadující standardizaci (např. jednotné nastavení cut-off hodnoty). Jistě tedy existují kvalitní testy, ale aby byl screening efektivní, je nutné dodržovat i pravidelné opakování testů. V rámci naší země existují výrazné regionální rozdíly v pokrytí TOKS a je nezanedbatelné množství praxí, které screening neprovádějí (11, 12, 13).

Primární screeningová kolonoskopie

Od roku 2009 je novou možností ve screeningu CRC primární screeningová kolonoskopie (PSK), kterou může jedinec podstoupit ve věku 55 let, kdy má na výběr zvolit tuto variantu, nebo pokračovat v dvouletém intervalu v testech na okultní krvácení. PSK se provádí na akreditovaných pracovištích, které jsou uvedeny na stránkách Ministerstva zdravotnictví ČR, Gastroenterologické společnosti ČLS JEP nebo na stránkách zabývajících se screeninem kolorektálního karcinomu – www.kolorektum.cz. V případě negativy PSK je screening na 10 let odložen, v případě positivity je další postup stanoven gastroenterologem na základě kolonoskopického vyšetření a histologie odebraného vzorku (14).

Dlouhodobé dopady adresného zvaní a související vyšší účasti občanů ve screenin-

gu jsou nepochybně pozitivní, jak prokázala řada studií po celém světě: záchyt nádorů v ranějším stadiu, větší šance na vyléčení pacienta a úspora nákladů za léčbu pokročilého onemocnění.

Závěr

Kolorektální karcinom patří mezi malignity velmi dobře ovlivnitelné prevencí. Při časném záchytu je prognóza dobrá až výborná, s možností dlouhodobého přežívání až 80 %. Na druhou stranu vyšší stadia nádoru znamenají velký léčebný problém s nejistou prognózou. Prognóza je závislá na jeho stadiu, biologické aktivitě, stavu imunitního systému a na možnosti radikálního odstranění (15). Česká republika má k dispozici v evropském i světovém měřítku unikátní data pro mapování léčebné i preventivní péče na celostátní i lokální úrovni.

I v dnešních dnech prudkého rozvoje chemoterapie, cílené léčby a radioterapie představuje radikální chirurgická resekce jedinou léčebnou modalitu, která je schopna vést k trvalé eradikaci zhoubného onemocnění. Dalším faktorem, který hraje významnou roli v úspěšnosti léčby, je nejen její centralizace, ale především organizace onkologických pacientů. Komplexní onkologická centra však mnohdy nezvládají uspokojit obrovský příliv pacientů. Je třeba zdůraznit důležitost periferních chirurgických a onkologických pracovišť ke standardní léčbě pacientů s kolorektálním karcinomem v těsné spolupráci s komplexními onkologickými centry.

LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (online). International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013. Dostupný z WWW: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) (13. 12. 2013). <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.
3. Bauer J. Vznik nádoru. Onkologie praktického lékaře. Praha: Snímal, 1994: 8–19.
4. Chan A, Giovannucci E. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010; 138(6): 2029–2043.
5. Eliaikim R, Yassin K, Adler S, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. Ebdoscopy 2009; 41(12): 1026–1031.
6. Seef LC, Nadel MR, Klabunde CN, et al. Patterns et predictors of colorectal cancer test use in the adult U.S. population. Cancer 2004; 100: 2093–2103.
7. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, et al. Diagnostické a léčebné postupy maligních chorob. 2., přepracované a doplněné vydání. Praha 2004. Grada.
8. TNM klasifikace zhoubných nádorů, 7. vydání 2009, česká verze 2011: 91–92.
9. Diviš P, Vlček P, Čapov I, Divišová K, Katolická J, Vaníček J, Kotulánová E. Hodnocení neoadjuvantní chemoradioterapie u lokálně pokročilého karcinomu rektu srovnáním objemu tumoru před léčbou a po léčbě. Klin Onkol 2010.
10. Modrá kniha, Doporučené postupy.
11. Farmakoterapie, Monografie kolorektálního karcinomu 2013.
12. Zavoral M, Suchánek S, Závada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. World J Gastroenterol, 2009; 15: p. 5907–5915.
13. Seifert B, Král N. Screening kolorektálního karcinomu v roce 2009. Practicus, 2009; 3: 42–45.
14. Král N, Seifert B. Změny ve screeningu kolorektálního karcinomu – krok správným směrem? Onkologie, 2010; 4: 251–255.
15. Májek O, Daneš J, Zavoral M, et al. Czech National Cancer Screening Programmes in 2010. Klin Onkol, 2010; 23: 343–353.