

Karcinom tlustého střeva a konečníku

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno

Kolorektální karcinomy (KRK) jsou adenokarcinomy, které vznikají ze žlázek sliznice tračníku a konečníku, nepatří k nim nádory anální oblasti (řiti), což jsou většinou spinocelulární karcinomy. Kolorektální screening zvyšuje procento pacientů s premaligními lézemi nebo časnými stadii nádoru, kdy je možná kurativní léčba a prognóza je velmi dobrá. Terapie metastatického onemocnění je složitější, je nutný multidisciplinární přístup, kurativní záměr je možný jen u menší skupiny nemocných, u většiny nemocných jde o terapii paliativní.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, screening, chemoterapie, cílená léčba, radioterapie, follow-up.

Colon and rectal cancer

Colorectal cancer (CRC) are histologically adenocarcinomas originating from the colon and rectal mucosa. CRC does not include anal cancer which are mostly squamous cell. CRC screening is used to detect a polyp or early cancer in individuals without signs or symptoms of that disease. Early cancer can be treated curatively. Therapy of the metastatic disease is much more complicated. Multidisciplinary approach is needed. Curative approach is possible only in minority of the patients with metastatic CRC.

Key words: colorectal cancer, screening, chemotherapy, targeted therapy, radiotherapy, follow-up.

Etiologie

Většina kolorektálních karcinomů patří mezi sporadická onemocnění bez rodinné zátěže. Hereditárně podmíněných forem je 5–10 %. K rizikovým faktorům, které lze ovlivnit úpravou životního stylu patří obezita, nízká fyzická aktivita, jídelníček s vysokým zastoupením červeného masa, živočišných tuků a uzenin a dieta s nízkým zastoupením vlákniny. Rizikové je kouření a prokázán je také nepříznivý vliv alkoholu. Jednoznačným rizikem jsou adenomové polypy v tlustém střevu a polypektomie prováděné při kolonoskopiích z jakékoliv indikace riziko vzniku KRK snižují. Polypy, které nelze odstranit endoskopicky je nutné řešit chirurgicky. Chronická zánětlivá onemocnění střeva jako je ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc jsou také spojena s vyšším rizikem KRK. Radioterapie na oblast dutiny břišní pro nádory dětského věku a na oblast pánve pro karcinom prostaty v dospělosti zvyšuje riziko vzniku KRK také.

Hlavní zástupci hereditárně podmíněných forem kolorektálního karcinomu

Hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC) – Lynchův syndrom je autozomálně dědičné onemocnění podmíněné vrozenou mutací genů MMR (mismatch repair), které řídí opravu DNA. Porucha funkce těchto genů vede k mutacím v dalších genech. Vzniká tak nestabilita genomu s tendencí ke kumulaci dalších mutací. Jde o komplexní syndrom, kdy kromě nádorů střeva vznikají také nádory žaludku, tenkého střeva, žlučových cest, močového ústrojí, endometria, melanomy, lymfomy a nádory mozku. Incidence je 1 : 1000 – 1 : 2000, penetrace dosahuje až 75 %.

Syndrom familiární adenomatózní polypózy (FAP) je autozomálně dominantně dědičný s incidencí asi 1 : 8000 a penetrací až 100 %. Příčinou je zárodečná mutace genu APC. Běžná forma FAP je typická výskytem

stovek až tisíců adenomatózních polypů v tlustém střevě, v mladším věku je polypů méně. Pravděpodobnost vzniku KRK je prakticky jistá. Velká část onemocnění vzniká de novo mutací ve vajíčku nebo spermii rodičů, v těchto případech se nemoc v předchozích generacích neobjevila. Podle uložení mutace v APC genu je syndrom různě vyjádřen, při atenuované formě se objevuje méně než 100 polypů, při velmi těžké formě je jich více než 5000 a nemoc se projeví ve velmi mladém věku. Testování příbuzných na přítomnost mutace je vhodné od dětského věku. Tím lze zajistit včasná preventivní vyšetření a terapeutické zákroky (totální kolektomie nebo proktokolektomie).

Epidemiologie

Česká republika zaujímá ve statistikách dlouhodobě jedno z předních míst při hodnocení výskytu tohoto onemocnění, podle dat GLOBOCANU z roku 2008 jsme v incidenci při



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D., tomasek@mou.cz
Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav a LF MU, Brno
Žlutý kopec 543/7, 602 00 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2019; 16(3): 186–189
Článek přijat redakcí: 24. 4. 2019
Článek přijat k publikaci: 4. 6. 2019

přepočtu na světový standard (ASR) na 5. místě za Slovenskem, Maďarskem, Novým Zélandem a Izraelem a od té doby je patrný další pokles incidence. V roce 2016 byla incidence KRK v ČR 74/100 000 obyvatel a mortalita 35/100 000 obyvatel (1).

Průběh a prognóza

Malý nádor roste ve stěně střeva, může, ale nemusí působit jeho obturaci, často je příčinou anemizace. Při svém růstu postupně prorůstá celou stěnou střeva, metastazuje do regionálních uzlin, později typicky do jater, běžně také do plic a neregionálních uzlin. Medián přežití pacientů s metastatickým onemocněním v celkově dobrém stavu, kteří jsou schopni intenzivní protinádorové léčby, se pohybuje kolem 24–30 měsíců. Pokud jsou metastázy kompletně resekovány, je šance na dlouhodobou kompletní remisi, která se může rovnat uzdravení. Naopak u pacientů v celkově špatném výkonnostním stavu nebo při komorbiditách, které vylučují protinádorovou farmakoterapii, se prognóza pohybuje do 6 měsíců.

Typické symptomy

Symptomy jsou spojeny spíše s většími nádory nebo pokročilým onemocněním. KRK v časném stadiu jsou často bez příznaků. Vzácností ale není pacient, u kterého je prokázán rozsáhlé metastatický KRK z plného zdraví s velmi krátkou anamnézou. Pozornost je třeba věnovat každé dlouhodobější změně charakteru stolice projevující se průjmem, zácpou, pocitem nedokonalého vyprázdnění nebo opakovaným nucením na stoli, rektálním syndromem. Stůžkovité zúžení stolice je typické pro nádory konečníku. Typickým symptomem je příměs krve ve stolici. Tento příznak pacienti často bagatelizují a přičítají hemoroidům. Hemoroidy ale nijak nevylučují KRK ve vyšší etáži střeva! Drobné krvácení se vůbec nemusí projevit barevnou změnou stolice a pacient ho tak sám nemusí vůbec zjistit. Dlouhodobé drobné ztráty krve se pak projeví sideropenickou anémií s průvodnou únavností, slabostí, při výrazné anémii také dušností. Běžným příznakem je břišní dyskomfort s pocitem plnosti, pobolíváním břicha, plynatostí nebo horším odchodem plynů. Porucha pasáže může vyústit v obstrukční ileus.

Dalším nespecifickým symptomem je váhový úbytek bez jasného důvodu.

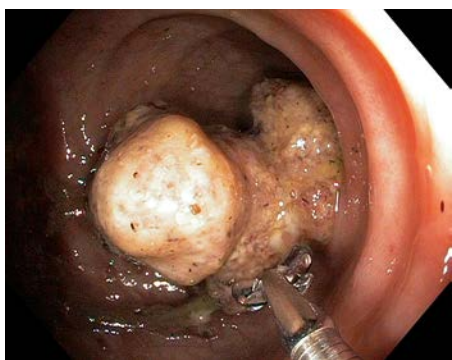
Screening

Screeningový program kolorektálních karcinomů je zaměřen na asymptomatické jedince, kteří nejsou ve vyšším riziku onemocnění. Pro jedince od 50 let do 54 let je určen test na okultní krvácení, který je prováděn jedenkrát ročně. Při pozitivě testu je indikovaná kolonoskopie. V 55 letech je možnost volby, a to buď opakovaně vyšetřovat test na okultní krvácení 1x za 2 roky nebo lze zvolit screeningovou kolonoskopii. Při negativním kolonoskopickém nálezu je další preventivní vyšetření indikováno za 10 let. Díky screeningu jsou častěji diagnostikovány a odstraněny polypy střeva nebo resekován KRK v časném a kurativně řešitelném stadiu. Také díky screeningu dochází k poklesu incidence a mortality na kolorektální karcinomy.

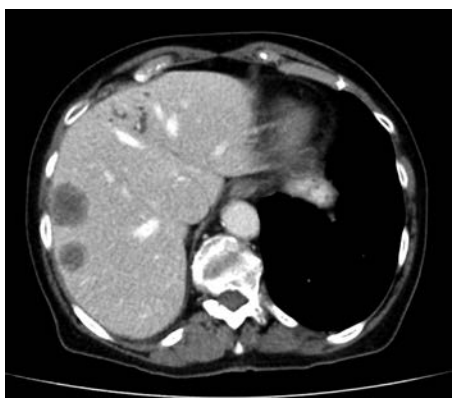
Vyšetření pacienta

Cílem vyšetření je zjistit rozsah nádoru, stanovit klinické stadium a vybrat optimální

Obr. 1. Karcinom rekta, biopsie; Foto: archiv MUDr. Ivo Novotný, CSc., MOÚ, Brno



Obr. 2. Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu; Foto: archiv MUDr. Michal Standara, MOÚ, Brno



terapii. Klinické vyšetření je cíleno na vyšetření břicha (hepatomegalie, jiné rezistence, ascites, peristaltika) a digitální vyšetření konečníku per rectum. V diagnostice je používána celá paleta různých vyšetřovacích metod. Jejich kombinace je volena individuálně.

Kolonoskopie umožňuje prohlédnout celé tlusté střevo a diagnostikovat případné vícečetné nádorové postižení střeva nebo polypy. Kromě biopsie suspektních útvarů jsou možné také výkony terapeutické (polypektomie, ošetření argon plasma koagulací-APC či technika mukosektomie).

Dvojkontrastní irigografie je prováděna méně často, především v situaci, kdy není endoskopie možná. Virtuální kolonoskopie (CT kolonografie) má podobnou indikaci. V rámci stagingového vyšetření nádorů tračníku je indikováno CT hrudníku, břicha a pánve. MRI a PET/CT nepatří k základním stagingovým metodám nádorů tračníku a měly by být rezervovány jen při nejistotách v konkrétní klinické situaci. Samotný ultrazvuk břicha není dostatečnou stagingovou metodou před radikální operací kolorektálního karcinomu.

Vyšetření krevního obrazu a základních biochemických parametrů doplňuje vyšetření

nádorových markerů CEA a Ca 19–9. Je důležité markery vyšetřit před resekci nebo jinou léčbou nádoru, lze pak posoudit dynamiku po terapii.

Mimořádně důležitý pro stanovení léčebného postupu je přesný lokální staging karcinomu rekta pomocí transrektální endosonografie a magnetické rezonance. Jde o lokální rozsah nádoru – hloubku prorůstání stěnou rekta, stav regionálních uzlin a vztah k okolním orgánům, MR posoudí vztah k mesorektální fascii a případnou extramurální vaskulární invazi (EMVI).

Pro léčbu metastatického onemocnění je důležité molekulární vyšetření nádorové tkáně, jde o zjištění stavu onkogenů rodiny RAS (KRAS, NRAS) a BRAF a stav MMR.

Onkogeny RAS představují negativní prediktivní marker pro použití cílené anti-EGFR léčby, kterou lze podat pouze v případě nemutovaného stavu onkogenů RAS (wild type). Prognosticky nepříznivou podskupinou jsou nádory s prokázanou BRAF mutací. Nádory s defektem MMR (mikrosatelitová nestabilita: MSI-high) mohou být senzitivní na léčbu moderní imunoterapií (inhibitory PD-1/PD-L1). V současné době (duben 2019) není imunoterapie pro tuto indikaci v EU registrována, ale lze požádat o její úhradu revizního lékaře.

Klinická stadia

Stanovení klinického stadia vychází z TNM klasifikace. Pro praxi je důležité odlišení časného stadia (I. a většina pacientů II. stadia), kdy je dostatečným terapeutickým výkonem radikální odstranění nádoru chirurgicky, případně endoskopicky. III. klinické stadium je charakterizováno postižením regionálních uzlin, ve IV. klinickém stadiu jsou přítomny vzdálené metastázy.

Léčba

Každý polyp v oblasti tlustého střeva a konečníku musí být radikálně endoskopicky odstraněn. Cílem chirurgické léčby nádorů tračníku je široká resekce postiženého segmentu střeva včetně regionálních lymfatických uzlin. U lokálně pokročilejších nádorů **rekta** se před operací používá neoadjuvantní radioterapie v kombinaci s chemoterapií (většinou kapecitabin) nebo radioterapie samotná. Cílem této léčby je snížit riziko lokálních recidiv po operaci, při regresi nádoru se také zvyšuje šance na provedení resekce konečníku s anastomózou bez nutnosti amputace konečníku a trvalé stomie. Pacienta je nutné dobře informovat, že konkomitantní neoadjuvantní

léčba oddálí operaci o více než 3 měsíce. Ve III. klinickém stadiu je po resekci nádoru vhodná adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil/leukovorin nebo kapecitabin, oxaliplatin). Cílem adjuvantní chemoterapie je snížit riziko relapsu onemocnění. Adjuvantní chemoterapie po resekci karcinomu tračníku s použitím oxaliplatin trvá obvykle 3 měsíce, pokud je použit jen 5-fluorouracil nebo kapecitabin, tak 6 měsíců. Pokud byla u karcinomu rekta použita před operací chemoradioterapie, je přínos adjuvantní léčby po operaci menší oproti nádorům tračníku.

V léčbě IV. klinického stadia se používá několik léčebných modalit. Je velmi důležité poznat, kdy jsou metastázy radikálně chirurgicky odstranitelné. Týká se to především metastáz jaterních a plicních. Pacient po resekci metastáz má mnohem lepší prognózu než bez resekce, má šanci na dlouhodobou – trvalou kompletní remisi onemocnění. Ke zničení metastáz lze použít různé ablační techniky jako je radiofrekvenční ablace (RFA) nebo mikrovlnná ablace (MWA), případně embolizační techniky pro léčbu jaterních metastáz. Platí, že má smysl resekovat nebo ablovat pouze všechny metastázy. Pokud to není technicky možné, je lépe pacienta léčit protinádorovou farmakoterapií. Plán léčby by měl být v optimálním případě stanoven v prostředí multioborového týmu.

U většiny pacientů s metastatickým KRK jde o léčbu paliativní, cílem je prodloužení života při zachování jeho kvality. Základem léčby je protinádorová farmakoterapie. Hlavním nositelem protinádorového účinku je chemoterapie. Běžně používané režimy chemoterapie obsahují kombinace fluoropyrimidinu (5-fluorouracil i.v. nebo kapecitabin p.o.) a oxaliplatinu nebo irinotekanu (oba léky i.v.). Účinnost chemoterapie zvyšuje cílená (biologická) léčba. Běžně se používají antiangiogenní léky namířené proti novotvorbě cév v nádoru (bevacizumab, aflibercept, méně často ramucirumab). Inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) mohou být použity v kombinaci s chemoterapií u nádorů bez mutace onkogenů RAS, v pozdějších liniích léčby je lze použít také v monoterapii. Po několika měsících intenzivní chemoterapie s oxaliplatinou nebo irinotekanem lze při stabilizaci stavu tato cytostatika vynechat a pokračovat udržovací léčbou s 5-fluorouracilem nebo kapecitabinem v kombinaci s cílenou léčbou. Alternativou je také vložení terapeutických prázdnic. Účinnost léčby a dynamiku one-

Tab. 1. Sledování pacientů v II. a III. klinickém stadiu po léčbě

Rok po skončení léčby	Anamnéza a klinické vyšetření (interval)	CEA (interval)	CT hrudníku a břicha a pánve při vyšším riziku (interval)	Kolonoskopie
1–3	3–6 měsíců	3–6 měsíců	6–12 měsíců	Do roku po resekci, nebo do 6 měsíců, pokud nebyla kompletní kolonoskopie předoperačně. Další kolonoskopie jednou za 3–5 let, pokud nebyl při 1. vyšetření rizikový adenom (1), pokud ano, tak opakovat po roce.
4–5	6–12 měsíců	6–12 měsíců	Dále jen při symptomech	
6 a dále	Ročně	-	-	Jednou za 5 let

mocnění hodnotíme přibližně každé 3 měsíce. Při známkách progresu se lze vrátit k původně účinnému režimu nebo lze režim změnit. Po selhání chemoterapie lze u hodně předléčených pacientů indikovat multikinázový inhibitor regorafenib nebo kombinovaný přípravek trifluridin/tipiracil. Tyto léky dokáží stabilizovat onemocnění na dobu několika měsíců. Nejlepší výsledky jsou dosahovány, pokud jsou pacienti v dobrém výkonnostním stavu podávány postupně všechny dostupné protinádorové léky. Nedílnou součástí léčby je podpůrná léčba, pro pacienty v horším výkonnostním stavu nebo s vyčerpanými možnostmi léčby je optimálním postupem symptomatická terapie. Platí, že pacient by měl být informován o reálném cíli léčby v každém jejím okamžiku a pokud se cíleně ptá na prognózu, je nutné mu dát pravdivou rámcovou informaci. Nepovažuji za profesionální přístup, pokud se lékař odpovědi vyhne (2).

Pravděpodobnost 5letého přežití klesá se zvyšujícím se stadiem onemocnění pro zvyšující se riziko nádorové diseminace (I. klinické stadium

93 %, II. klinické stadium 83 %, III. klinické stadium 60 %, IV. klinické stadium 8 %. Prognóza pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem se velmi liší. Pokud je pacient schopen intenzivní chemoterapie, pohybuje se medián přežití mezi 24–30 měsíci, u pacientů po radikální resekci metastáz se pětileté přežití pohybuje mezi 45–60 % (3).

Ošetrovatelská problematika

Důležitá je dobře vedená péče o pacienty s trvalou stomií střeva. Existuje řada pomůcek, díky kterým mohou pacienti se stomií žít normálním životem. Běžnou péčí zajišťují kvalifikované sestry (stomasestry). Při propuštění z chirurgie by měl každý pacient vědět, kam se bude obracet k pravidelným kontrolám stomie a předpisu stomických pomůcek.

Sledování pacientů s kolorektálním karcinomem v kompletní remisi

Cílem sledování je časný záchyt případného relapsu a zvýšení šance na jeho radikální

léčbu. Je vhodné volit méně intenzivní sledování u pacientů věku > 75 let a při závažnějších komorbiditách, které vylučují intenzivní léčbu relapsu nebo limitují celkovou prognózu pacienta. Klinické vyšetření zaměřujeme na možné symptomy relapsu a nežádoucí účinky proběhlé léčby.

VI. klinickém stadiu (T1, T2, N0, M0) je indikováno pouze kolonoskopické vyšetření v 1. roce, ve 3. roce a pak každých 5 let. Pokud je zachycen rizikový adenom, tak endoskopii opakujeme po roce. **Sledování pacientů v II. a III. klinickém stadiu** po léčbě ukazuje tabulka 1.

Sledování pacientů ve IV. klinickém stadiu po radikální metastazektomii

CT hrudníku, břicha a pánve jednou za 3–6 měsíců 3 roky, pak jednou za 6 měsíců do 5 let. Těsné sledování v případě, že by byl pacient schopen další operace. Sledování CEA jednou za 3–6 měsíců 3 roky, pak jednou za 6 měsíců do 5 let (4).

Podpořeno MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

LITERATURA

1. Web portál SVOD. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Tomášek J. Karcinom tlustého střeva a konečníku in Vokurka S, Tesařová P, et al. Onkologie v kostce. s. 159–163.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27(8): 1386–1422.

4. Modrá kniha České onkologické společnosti 2019. Dostupné z: www.linkos.cz.