

DIAGNOSTIKA A LÉČBA NÁDORŮ TLUSTÉHO STŘEVA A KONEČNÍKU

MUDr. Otakar Bednařík

Komplexní onkologické centrum FN u sv. Anny, Brno

Oddělení klinické a radiační onkologie, FN Brno

Nádory tlustého střeva a konečníku jsou v naší republice vážným zdravotním problémem. Patříme mezi země s nejvyšším výskytem těchto nádorů a úmrtností na ně. Toto tvrzení platí v celosvětovém měřítku. Navíc u nás neprobíhá účinný screening, takže přes určité pokroky nejsou stále léčebné výsledky dobré. Článek podává přehled o diagnostických a léčebných možnostech u nádorů tlustého střeva a konečníku. Je zdůrazněn význam prevence a informovanosti populace o rizikových faktorech a prvních příznacích onemocnění, o nutnosti přijít k vyšetření včas. Při léčbě nemocných je nezbytná týmová – multidisciplinární spolupráce jednotlivých odborníků – onkologa, chirurga, radioterapeuta, radiodiagnostika, patologa a psychologa.

Klíčová slova: nádory tlustého střeva a konečníku, rizikové faktory, chemoterapie.

COLORECTAL CANCER – DIAGNOSIS AND THERAPY

Colorectal cancer is a serious health problem in our republic. Compared with the worldwide situation, we belong to countries with the highest incidence of these tumours and mortality from them. Moreover, no efficient screening takes place in our country, therefore despite certain improvements the treatment outcomes have not been still good. The article reviews diagnostic and therapeutic options in tumours of the colon and rectum. The importance of prevention and population awareness of risk factors and first symptoms of the disease and necessity of timely medical examination are pointed out. Multidisciplinary team collaboration of specialists – medical oncologist, surgeon, radiotherapist, radiodiagnostics, pathologist and psychologist – is crucial.

Key words: colorectal cancer, risk factors, chemotherapy.

Interní Med. 2008; 10 (4): 172–178

Epidemiologie

Kolorektální karcinom patří mezi civilizační onemocnění. Statisticky je evidován pod diagnózami C18, C19, C20. Incidence v roce 2004 byla v ČR 92,0/100 000 u mužů (4 575 nových případů, 13,2 % všech malignit), 62,8/100 000 u žen (3 287 případů, 9,7 % všech malignit u žen). V roce 2004 a také v roce 2005 dochází podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky k mírnému poklesu incidence i úmrtnosti, ale jedná se zatím pouze o malé změny. Doufáme, že tento trend bude v dalších letech pokračovat, a podaří se tak zvrátit negativní vývoj z předchozích let.

Etiologie

Karcinom tlustého střeva je v 80 % charakterizován sporadickým výskytem, bez jakékoliv genetické alterace. Důležitým rizikovým faktorem je věk – 90 % případů se vyskytuje po 50. roce věku.

Vliv stravy

Výsledky klinických a epidemiologických studií ukazují na zvýšené riziko vzniku těchto nádorů při stravě s vysokým obsahem živočišných tuků, červeného masa a s nízkým obsahem vlákniny. Naopak mezi protektivními faktory se objevuje nejen strava s vyšším obsahem vlákniny, ale také tělesný pohyb, příjem dostatečného množství vápníku, vitamínu D, kyseliny listové, metioninu, selenu, betakarotenu a vitamínu C. Zvýšení rizika stravovacích návyků

je způsobeno přítomnými genetickými poruchami. Existuje také přímá vazba mezi vzestupem tělesné váhy a vznikem nádorů tlustého střeva.

V naší zemi hraje vliv stravy jistě hlavní roli. I přes určité pozitivní změny v posledních 10–15 letech u nás stále přetrvávají negativní stravovací návyky, včetně značné konzumace alkoholických nápojů, hlavně piva. Naše strava bývá označována jako strava těžce fyzicky pracujících rolníků. To je samozřejmě z historického hlediska pravda, ale naše stravovací návyky se daří měnit – s ohledem na změny životního stylu – jen velmi pomalu.

Mezi rizikovými faktory bývají také uváděna chronická zánětlivá onemocnění střeva.

Genetické vlivy

Syndrom familiární polypózy tlustého střeva (FAP)

Nádor vychází z buněk střevní sliznice. Za normálních okolností je intenzivní proliferace buněk v rovnováze s jejich apoptózou. Proces apoptózy významně ovlivňuje protein APC, který je produktem stejnojmenného genu. U FAP jde o hereditární mutaci genu APC (jedné alely) a kombinaci získaného defektu druhé alely. Riziko vzniku karcinomu je u takto postižených jedinců téměř 100%.

Dalšími syndromy s mnohočetnou polypózou jsou Gardnerův syndrom, Turcottův syndrom, Peutzův-Jeghersův syndrom a familiární juvenilní polypóza.

Hereditární nepolypózní karcinom (Lynchův syndrom)

Toto onemocnění je sdruženo hlavně s defekty genů, které reparují DNA. Lynchův syndrom I je charakterizován familiárním výskytem karcinomu tlustého střeva a konečníku bez přítomnosti polypů. Lynchův syndrom II je charakterizován navíc výskytem maligních nádorů v jiných lokalizacích.

Familiární výskyt karcinomu tlustého střeva

Z výsledků epidemiologických studií vyplývá, že příbuzní nemocných v první a druhé linii mají 3x až 4x vyšší riziko onemocnění kolorektálního karcinomu ve srovnání s ostatní populací. Patří mezi osoby s vysokým rizikem vzniku tohoto onemocnění, a proto by na tuto část populace měly být zaměřeny preventivní a screeningové programy.

Příznaky

Onemocnění je charakterizováno dlouhým – několikaletým – bezpříznakovým obdobím. To je dáno dlouhým zdvojevacím časem, a tak bývá nepříznivě ovlivněno klinické stadium v době diagnózy.

Mezi často uváděnými příznaky jsou únava, anémie, porucha střevní pasáže a váhový úbytek.

Nádory, které vznikají v oblasti caeca a colon ascendens, mají jako hlavní příznak sideropenickou anemii a nespecifické zažívací potíže.

Nádory, které vznikají v aborální části trávicího traktu, se projevují vznikem zácpy, střídáním zácpy a průjmu, stužkovitou stolicí. Časté je krvácení do stolice. Asi 30 % těchto nádorů se projeví střevní obstrukcí – subileozním nebo ileozním stavem.

Hlavním příznakem karcinomu rekta je odchod jasně červené krve se stolicí. Krvácení bývá trvalé, různé intenzity. Mohou být přítomny bolesti v oblasti konečníku. Dalším příznakem bývá „falešný přítel“ – odchod stolice spolu s větry.

Diagnóza

V rámci prováděných diagnostických vyšetření je třeba stále myslet na kvalitní provedení stagingu – určení klinického stadia onemocnění. Kvalitní staging je jedním z nejdůležitějších prognostických faktorů. Je třeba počítat také s tím, že asi 5 % nemocných má synchronní karcinom tlustého střeva a asi 20–40 % nemocných má synchronně polypy tlustého střeva.

Vyšetření konečníku per rektum patří mezi základní vyšetřovací metody a nikdy by nemělo být opomenuto.

Endoskopické vyšetřovací metody – rektoskopie, sigmoideoskopie, kolonoskopie – umožňují snesení polypů a odběr vzorku tkáně na histologické vyšetření.

Endosonografie rekta je nutným vyšetřením ke stanovení rozsahu nemoci. Citlivějším vyšetřením v tomto směru je vyšetření rekta – malé pánve – magnetickou rezonancí. Význam tohoto vyšetření v poslední době vzrůstá, zvláště s ohledem na možnost indikace méně radikálních chirurgických přístupů u nižších stadií karcinomu rekta.

Vyšetření stolice na okultní krvácení

Test je založen na průkazu tetracyklické struktury hemu, zabarvení vzniká pseudoperoxidázovou reakcí. Vyšetření má velmi nízkou senzitivitu, takže test lze chápat jen jako orientační. Negativní výsledek nelze přeceňovat.

Význam nádorových markerů

Hlavním markerem je karcinoembryonální antigen (CEA). Negativní prognostický význam má předoperačně zvýšená hodnota CEA. Jako vedlejší marker je sledována hodnota CA 19–9. Není doporučeno tyto nádorové markery užívat v rámci preventivních vyšetření. Slouží pouze ke sledování pacientů s prokázaným nádorovým onemocněním v průběhu léčby a při kontrolách po léčbě. Měly by být vyšetřovány pravidelně pouze u těch nemocných, u kterých byla jejich hodnota initiačně zvýšená.

Dalšími důležitými stagingovými vyšetřeními jsou CT vyšetření břicha a pánve, rtg vyšetření hrudníku nebo CT vyšetření hrudníku. U žen je nutné vyšetření gynekologické, při urologických potížích vyšetření urologické.

Pozitronová emisní tomografie (PET)

Zpřesňuje staging onemocnění, může na podkladě zjištění zvýšeného metabolického obratu glukózy odhalit klinicky nemá a jinými vyšetřeními nezachycená ložiska tumoru a tak přispět k přesnější diagnostice a stanovení správného léčebného postupu.

Důležitým vyšetřením je také peroperační sonografické vyšetření jater.

Morfologie

Asi v 85 % případů vznikají kolorektální karcinomy ze střevních polypů. V 90 % se jedná o tubulární adenokarcinom, v 8 % o hlenotvorný adenokarcinom a ve 2 % o karcinom z prstenčitých buněk. Vzácné jsou solidní, adenoskvamózní a dlaždicobuněčné karcinomy. Zcela výjimečně se vyskytují karcinoidy, sarkomy a nehodgkinské maligní lymfomy.

Z hlediska prognostického je důležité stanovení histologického gradingu.

Léčba

Důležitým předpokladem úspěšné léčby je týmový – multidisciplinární přístup. Při každém rozhodnutí o léčbě v celém průběhu nemoci by se nad pacientem tento tým měl poradit a zvolit pro nemocného ten nejlepší postup. Tým má být složen z klinického onkologa, radioterapeuta, radiodiagnostika, chirurga, patologa event. i klinického psychologa.

Základní léčebnou metodou u nádorů tlustého střeva a konečníku je léčba chirurgická. Operaci je třeba zvažovat v kterékoliv fázi onemocnění, včetně případné resekce metastáz.

Chemoterapie má indikace adjuvantní – po operačním řešení a paliativní při diseminovaném onemocnění.

Radioterapie je používána s kurativním záměrem u nádorů rekta a dále paliativně v indikovaných případech při symptomatickém diseminovaném onemocnění (např. u metastáz ve skeletu).

Obecně lze říci, že u I. a II. klinického stadia je léčebnou metodou operace. U III. klinického stadia (a v některých případech II. klinického stadia) je indikována operace a adjuvantní onkologická léčba. U IV. klinického stadia je podle celkového stavu pacienta indikována paliativní léčba – operace, chemoterapie, event. radioterapie.

Léčba karcinomu tlustého střeva

Chirurgická léčba

Kurativními výkony jsou pravostranná nebo levostranná hemikolektomie, resekce transversa, resekce sigmoidea. Nedílnou součástí operace je lymfadenektomie regionálních mizních uzlin. Minimálně je požadováno vyšetření 12 mizních uzlin patologem.

Stanovení postižení regionálních mizních uzlin je klíčové z hlediska prognózy onemocnění.

Paliativními výkony jsou resekce jaterních a plicních metastáz, paliativní kolostomie, by-passové operace. V léčbě jaterních metastáz se nově uplatňuje v posledních letech metoda radiofrekvenční ablace, která znamená termické zničení ložiska. Výkon lze provádět buď v lokální, nebo v celkové anestézii podle uložení ložiska. Ložisko by nemělo být větší než 5 cm.

Chemoterapie

Adjuvantní chemoterapie – uvádí se, že 50–60 % nemocných, kteří podstoupí úspěšný chirurgický zákrok pro karcinom tlustého střeva, má reziduální nemoc ve smyslu mikrometastáz. Adjuvantní chemoterapie je indikována u III. klinického stadia, kde signifikantně zlepšuje přežití nemocných. U druhého klinického stadia nejsou výsledky jednoznačné – adjuvantní chemoterapie je indikována tehdy, pokud byla operace prováděna při ileozním stavu, při perforaci tumoru, při pozitivních resekčních okrajích, u tumorů T4, při nedostatečném počtu resekováných a vyšetřených regionálních mizních uzlin a u předoperačně zjištěné zvýšené hodnoty CEA.

V adjuvantním podání lze podle platných indikačních kritérií VZP v naší zemi použít režim 5-fluorouracil/leukovorin dle Mayo a nebo p. o. chemoterapii capecitabinem (Xeloda) v monoterapii. Je doporučována 6měsíční adjuvantní léčba. Kombinace 5-fluorouracilu s leukovorinem vykazuje po pěti letech 16% rozdíl v disease-free survival proti chirurgii samotné. Z dalších cytostatik v adjuvantním podání vykazuje dobré výsledky oxaliplatin v kombinovaných režimech (FOLFOX, FLOX, XELOX).

Paliativní chemoterapie u diseminovaného onemocnění je indikována v případě dobrého celkového stavu pacienta – performance status (PS) 0–1. Účinnost dosahuje asi 30 % léčebných odpovědí a prodlužuje celkové přežití v řádu měsíců. Léčebné režimy jsou založeny na použití 5-fluorouracilu (FU), který je používán v kombinaci s leukovorinem (FA), oxaliplatinou a irinotecanem (režimy FU/FA deGramont, FOLFOX4, FOLFOX6, FOLFIRI). Tyto kombinované režimy prodlužují medián přežití o více než 20 měsíců. Dále lze použít režimy založené na capecitabinu (XELOX, XELIRI) buď v kombinaci, nebo v monoterapii.

V poslední době je používána také tzv. biologická léčba. Jde o monoklonální protilátky proti VEGF (vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru) a receptoru pro EGF (epidermální růstový faktor). V klinické praxi se používá bevacizumab (Avastin) v první linii léčby metastatického onemocnění v kombinaci s chemoterapií (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, FU/FA deGramont) a cetuximab (Erbix) v

v kombinaci s irinotecanem v dalších liniích léčby při zjištění positivity EGFR. Podle výsledků randomizovaných klinických studií tyto léčebné postupy prodlužují přežití cca o 5 měsíců. Tato biologická léčba je velmi ekonomicky náročná a její podání je možné pouze v komplexních onkologických centrech schválených Českou onkologickou společností, při dobrém celkovém stavu pacienta (PS 0–1) a při dodržení dalších stanovených indikačních kritérií. Pojišťovnamí je tato léčba v centrech plně hrazena.

Dále je potřeba vědět, že ve většině chemoterapeutických režimů u diseminovaného onemocnění je 5-fluorouracil podáván kontinuálně žilní cestou, nejčastěji po dobu 48 hodin v každém chemoterapeutickém cyklu. Tento způsob podání 5-fluorouracilu má větší efektivitu a nižší toxicitu než krátkodobé – bolusové podání, které je v léčbě metastatického onemocnění používáno výjimečně. Aby nemocný mohl léčbu absolvovat ambulantně, je třeba zajistit přenosný infuzor a také žilní přístup nejčastěji formou centrálního žilního portu. Na našem pracovišti máme s tímto způsobem léčby velmi dobré zkušenosti. Používáme jej u dobře spolupracujících nemocných v dobrém celkovém stavu. Nemocní oceňují možnost ambulantní léčby, bez nutnosti hospitalizace, která by jinak vzhledem ke kontinuálnímu podání léku byla nezbytná.

Regionální chemoterapie při nálezu jaterních metastáz, podávaná cestou arteriálního portu ať samostatně, nebo v kombinaci s resekčním výkonem na játrech – nepřinesla očekávané výsledky, hlavně ve smyslu prodloužení přežití nemocných. Proto by tento způsob léčby neměl být používán standardně, ale pouze v rámci klinických studií.

Léčba karcinomu rekta

Léčba karcinomu rekta se od léčby karcinomu tlustého střeva liší v tom, že s ohledem na uložení

nádoru v malé pánvi a jeho možné naléhání na stěny pánevní je třeba zabránit lokoregionálním recidivám. Standardním postupem u nádorů T3, 4 a T2 N1 tedy je předoperační radioterapie, nebo lépe předoperační konkomitantní chemo/radioterapie s 5-fluorouracilem nebo capecitabinem. Následně podle pooperační histologické klasifikace u nádorů ypT3, 4 a ypN+ je indikována půlroční pooperační léčba chemoterapií. Tato systémová léčba má nenahraditelný význam, protože vzdálená diseminace je u nemocných s nádorem rekta zjištěna do 2–3 let ve 30–40 % případů.

V adjuvantní a paliativní léčbě chemoterapií se používají stejné režimy jako u nádorů tlustého střeva.

U nemocných s nádorem tlustého střeva i konečníku ve špatném celkovém stavu a u nemocných předléčených – v pokročilé fázi nemoci je indikována **symptomatická léčba**, která spočívá v tlumení bolesti, zajištění výživy, zajištění střevní pasáže, korekci anemie, léčbě nevolnosti a zvracení a dalších event. potíží nemocného.

Prognóza

Prognóza závisí na pečlivém stanovení klinického stadia (TNM klasifikace). To znamená nejen pečlivé vyšetření předoperační, ale také kvalitní operační zákrok s náležitou lymfadenektomií a vyšetřením dostatečného počtu mizních uzlin patologem. Je tedy nutná velmi úzká spolupráce chirurga a patologa, aby operační preparát byl dobře připraven pro histologické vyšetření. Prognostický význam má stanovení pT, pN (vyšetření alespoň 12 mizních uzlin), přítomnost krevní a lymfatické invaze, pooperační reziduum, předoperačně zvýšená hodnota CEA. S menší výtěžností potom genetické změny – ztráta heterozygosity 18. chromozomu a instabilita mikrosatelitů. Důležité z hlediska prognózy je také stanovení histologického gradingu.

Z metaanalýz klinických studií u karcinomu tlustého střeva vyplývá významný vliv počtu vyšetřených

mizních uzlin na přežití. Pokud je pN0 stanoveno z 20 a více mizních uzlin, je pětileté přežití 79 %, pokud je vyšetřeno 10 a méně mizních uzlin, je přežití 59 %. U karcinomu rekta z metaanalýz vychází nutnost vyšetřit alespoň 14 mizních uzlin.

Perspektivy

Léčebné výsledky a situaci nemocných lze zlepšit jedinec cestou prevence a cestou časného zachytu – tedy cestou screeningu. Zde vidím velký dluh vůči našim spoluobčanům. Za důležité považuji nabídnout preventivní vyšetření kolonoskopií nebo sigmoideoskopií příbuzným nemocného, kteří jsou ve vysokém riziku vzniku onemocnění. Jinak je vhodné pravidelné roční vyšetřování stolice na okultní krvácení nad 50 let věku a pravidelné provádění kolonoskopického vyšetření nebo rektosigmoideoskopie nad 50 let věku – interval vyšetření se stanoví podle zjištěného nálezu.

Závěr

Nádory tlustého střeva a konečníku jsou v naší republice vážným zdravotním problémem. Patříme mezi země s nejvyšším výskytem těchto nádorů a úmrtností na ně. Toto tvrzení platí v celosvětovém měřítku. Navíc u nás zatím neprobíhá účinný screening, takže přes určité pokroky nejsou stále léčebné výsledky dobré. Věřím, že se úzkou spoluprací všech zainteresovaných podaří situaci zlepšit. Poslední statistické údaje, jak bylo uvedeno v úvodu, tomu nasvědčují.

Literatura u autora

MUDr. Otakar Bednařík

Komplexní onkologické centrum FN u sv. Anny
Oddělení klinické a radiační onkologie
Pekařská 53, 623 00 Brno
e-mail: otakar.bednarik@fnusa.cz