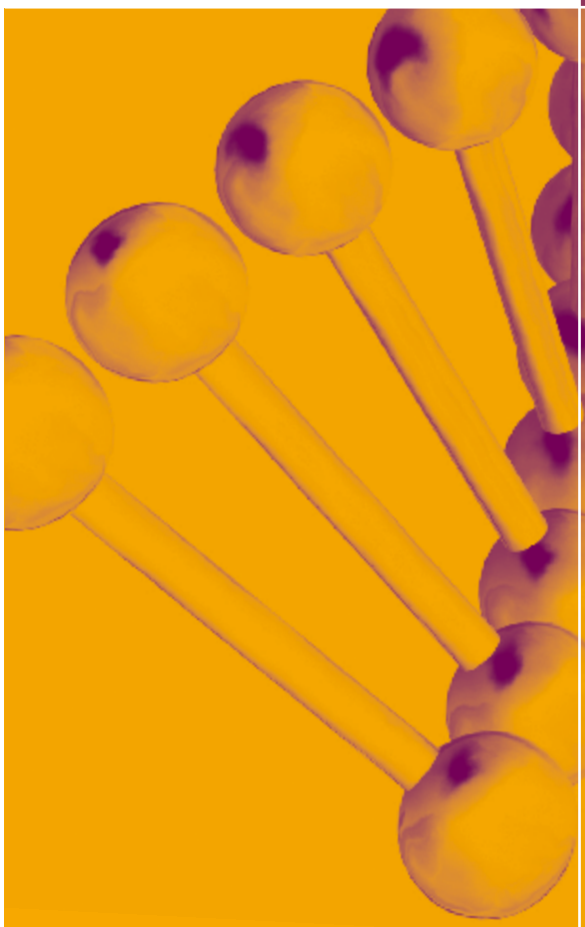
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

12. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII ČLS JEP

SYLLABUS

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel



SPOLEČNOST
PRO GASTROINTESTINÁLNÍ
ONKOLOGII ČLS JEP

SGO

SYLLABUS
4. národní kongres o kolorektálním karcinomu

Vydal: GUARANT International pro Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP
se sídlem Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4, IČO: 22889302
Vydání: I.
Grafické zpracování: Lukáš Doležel

Texty neprošly jazykovou úpravou. Za obsahovou stránku zodpovídají autoři sdělení.
Pracoviště autorů jsou uvedena na základě podkladů dodaných autory.
Všechna práva vyhrazena.
Tato publikace ani žádná její část nesmí být reprodukována, uchovávána v rešeršním systému nebo přenášena jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu jednotlivých autorů.

Copyright © GUARANT International pro Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP
Text © authors, 2017

ISBN 978-80-906662-6-9

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

12. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII ČLS JEP

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Prezident kongresu
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Programový výbor
prof. MUDr. Miloslav Duda, DrSc.
doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.
prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.
prof. MUDr. Zdeněk Krška, CSc.
as. MUDr. Daniel Langer
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
as. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.
prim. MUDr. Matěj Škrovina, Ph.D.
prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA
MUDr. Petr Vítek, Ph.D., MBA
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc.
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

SPOLEČNOST PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII ČLS JEP

S G O

ZÁŠTITA

Kongres se koná pod záštitou
ministra obrany České republiky MgA. Martina Stropnického,
ministra zdravotnictví České republiky JUDr. Ing. Miloslava Ludvíka, MBA,
rektora Univerzity Karlovy prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA
předsedy ČLS JEP, z.s. prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA.
předsedkyně Správní rady Nadace Václava a Dagmar Havlových VIZE 97 MgA. Dagmar Havlové, DiS.
předsedy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc.
České chirurgické společnosti ČLS JEP
České onkologické společnosti ČLS JEP
České radiologické společnosti ČLS JEP
Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

MINISTR OBRANY
MgA. Martin STROPNICKÝ

přebírá

ZÁŠTITU

nad 4. ročníkem národního kongresu o kolorektálním karcinomu,
Praha, 24. – 25. listopadu 2017

V Praze dne 11. května 2017

MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Miloslav LUDVÍK
ministr

V Praze dne 6. května 2017
Č.j.: MZDR 21719/2017-1/MIN/KAN

MZDRX00YJTS8

Vážený pane profesore,

děkuji za Váš dopis ze dne 7. dubna 2017, v němž mě informujete o přípravě 4. národního kongresu o kolorektálním karcinomu, který se bude konat ve dnech 24. – 25. listopadu 2017 v hotelu Diplomat v Praze. K Vaší žádosti o udělení záštity Vám sděluji, že mi bude ctí převzít osobní záštitu nad uvedenou odbornou událostí.

Zároveň děkuji za pozvání, ale z důvodu enormního pracovního vytížení nebude v mých časových možnostech se zahájení kongresu zúčastnit. Přijměte prosím tímto moji omluvu.

Přeji Vám i celému pořadatelskému týmu mnoho úspěchů při organizaci i samotné realizaci této mimořádně významné aktivity.

S pozdravem

Vážený pan
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
prezident
4. národního kongresu o kolorektálním karcinomu
GUARANT International
Na Pankráci 17
140 21 Praha 4

Ministerstvo zdravotnictví, Palackého náměstí 4, 128 01 Praha 2
tel.: +420 224 972 535, e-mail: Sekretariat.ministra@mzcr.cz, www.mzcr.cz

UNIVERZITA
KARLOVA

Rektor

V Praze dne 27. 4. 2017

Vážený pane profesore, Milý kolego,

obdržel jsem Váš dopis se žádostí o záštitu nad 4. národním kongresem o kolorektálním karcinomu, který se uskuteční ve dnech 24. a 25. listopadu 2017 v hotelu Diplomat v Praze.

Vaší žádosti rád vyhovuji a záštitu nad 4. národním kongresem, který pořádá Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP, přijímám.

Pokud mi to můj pracovní program umožní, rád se zúčastním slavnostního zahájení kongresu 24.11. 2017 v 8:00 a přednesu zdravici i společenského večera od 20:00.

Přeji Vám mnoho úspěchů při pořádní tohoto kongresu a jsem přesvědčen, že program kongresu bude zajímavý a přínosný pro všechny zúčastněné.

S pozdravem

prof. MUDr. Tomáš Zima, DrSc., MBA

Vážený pan
Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Prezident kongresu o kolorektálním karcinomu
Sekretariát kongresu:
Guarant International
Na Pankráci 17
140 21 Praha 4

Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1
telefon: (+420) 224 491 313–4, 900
e-mail: rektor@cuni.cz
http://www.cuni.cz

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

CZECH MEDICAL ASSOCIATION J. E. PURKYNĚ

Vážený pan
prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
prezident 4. národního kongresu o kolorektálním karcinomu
Guarant International
Na Pankráci 17
140 21 Praha 4

V Praze dne 2. května 2017
čj. 36 – 5/2017

Vážený pane profesore,

stejně jako v předchozích letech jsem poctěn tím, že jste mě požádali o udělení záštity nad vaším 4. národním kongresem o kolorektálním karcinomu, který pořádáte spolu s dalšími odbornými společnostmi ČLS JEP. Tuto záštitu rád přebírám a děkuji rovněž za pozvání na slavnostní zahájení.

Předpokládám svou účast na tomto zahájení a přednesení zdravice. Podle časových možností se rád zúčastím i společenského večera.

Přeji vašemu kongresu zdárný průběh a odborný i společenský úspěch, který je jistě zaručen díky mimořádnému programu i účasti špičkových přednášejících.

S úctou

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda ČLS JEP, z.s.

| Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s. | Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2 | Czech Republic |
| Tel.: +420 / 224 266 201 | Fax: +420 / 224 266 212 | E-mail: czma@cls.cz | www.cls.cz |
Společnost je zapsána Městským soudem v Praze pod spisovou značkou L 1190.

NADACE
DAGMAR A VÁCLAVA HAVLOVÝCH
VIZE 97

Vážení lékaři, vážení účastníci kongresu, milí přátelé,

dovolte mi, abych Vás touto cestou srdečně pozdravila. Nadace Dagmar a Václava Havlových VIZE 97 si považuje za čest převzít nad 4. národním kongresem o kolorektálním karcinomu záštitu. Jako čestná členka společnosti pro gastrointestinální onkologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně jsem velmi ráda, že Nadace VIZE 97 svým drobným dílem v projektu Včasné diagnózy a prevence rakoviny tlustého střeva a konečníku přispěla a přispívá k šíření osvěty vybízející občany k absolvování bezplatného vyšetření na test okultního krvácení, a tak pomáhá v boji s tímto zákeřným onemocněním. Velmi si vážím naší dlouholeté spolupráce, která na poli osvěty přinesla již své plody a díky Vám, lékařům, kteří se této problematice věnují, již Česká republika není na jednom z prvních míst v celosvětovém měřítku rozšířenosti této choroby.

Přeji Vám, aby se Váš kongres stal platformou pro nejnovější poznatky léčby karcinomu tlustého střeva.

Vaše

Dagmar Havlová

NADACE VIZE 97 VOŠILSKÁ 10 110 00 Praha 1 Tel.: 234 097 811 www.vize.cz

NADACE DAGMAR A VÁCLAVA HAVLOVÝCH / DAGMAR AND VACLAV HAVEL FOUNDATION
VOŠILSKA 10, 110 00 PRAHA 1, CZECH REPUBLIC
TEL: +420 234 097 811, FAX: +420 234 097 812, WWW.VIZE.CZ, E-MAIL: NADACE@VIZE.CZ
BANKOVNÍ SPOJENÍ / BANK ACCOUNT: DEUTSCHE BANK AG, 8517100924/7910 CZK, 8517100318 USD, 8517100107 EUR

Česká gastroenterologická společnost
Česká lékařská společnost JEP

Předseda:
prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

I. místopředseda:
prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

II. místopředseda:
MUDr. Ing. Filip Závada, Ph.D.

Vědecký sekretář:
MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.

Pokladník:
prim. MUDr. Vladimír Nosek

Č. j.: 04/2017/ČGS-033

Společnost pro gastrointestinální onkologie ČLS JEP
Prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Guarant International
Na Pankráci 17
14021 Praha 4

V Praze 28. dubna 2017

Vážený pane profesore,

je mi ctí převzít záštitu nad **4. Národním kongresem o kolorektálním karcinomu,** který se bude konat ve dnech 24.- 25. listopadu 2017 v Praze.

Jsem přesvědčen, že kvalitní program a velký zájem z řad odborné společnosti pomůže opět významně posunout hranice multidisciplinární spolupráce a zvýšit tak účinnost v léčbě a prevenci natolik naléhavých zdravotních problémů, jakými onkologická onemocnění zajisté jsou.

Přeji Vám jménem České gastroenterologické společnosti mnoho úspěchů při realizaci této akce, stejně jako i v dalších aktivitách Společnosti pro gastrointestinální onkologii.

Se srdečnými pozdravy

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.
předseda ČGS ČLS JEP

Webové stránky:
www.cgs-cls.cz

Sekretariát:
PhDr. Martina Pfeiferova
pfeiferova.martina@gmail.com
+420 604 898 604

Mgr. Barbora Císařová
cisarova@associationhouse.cz
+420 702 068 290

Kontaktní adresa:
GUARANT International, spol. s r.o.
Na Pankráci 17
140 00 Praha 4

ÚVODNÍ SLOVO

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

dovolte, abych Vás pozval k účasti na čtvrtém kongresu věnovaném problematice kolorektálního karcinomu, který navazuje na tradici podzimních celostátních odborných akcí organizovaných Společností pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP (SGO). Kongres je tradičně koncipován ve formě dvou paralelních sekcí (postgraduální kurz SGO a sympozia), doplněných o prezentaci posterů. Pozvání přijali přední tuzemští a zahraniční odborníci v oblasti prevence, diagnostiky i terapie tohoto zhoubného onemocnění.

Novinkou je nová organizace posterové sekce, kde byly odbornou porotou s předstihem vyhodnoceny tři nejlepší postery, které budou prezentovány také v orální formě.

Cílem této odborné akce je dosáhnout zlepšení multidisciplinární spolupráce v oblasti diagnostiky a léčby pacientů s tímto zhoubným onemocněním. Neboť právě diagnostika premaligních lézí, případně časných stádií kolorektálního karcinomu dává pacientům vyšší šanci na úspěšnou terapii a zlepšuje jejich prognózu.

Kongres se koná pod záštitou ministra obrany MgA. Martina Stropnického; ministra zdravotnictví JUDr. Ing. Miloslava Ludvíka, MBA, rektora Univerzity Karlovy prof. MUDr. Tomáše Zimy, DrSc., MBA, předsedy České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., předsedkyně Správní rady Nadace Václava a Dagmar Havlových VIZE 97 MgA. Dagmar Havlové, DiS. a předsedy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Milana Lukáše, CSc.

Věřím, že kongres pro Vás bude přínosný a že získané poznatky bude možné využít ke zlepšení péče o pacienty s kolorektálním karcinomem.

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Prezident kongresu

12. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SGO ČLS JEP

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

držíte v rukou syllabus 12. postgraduálního kurzu SGO, který je zaměřen zejména na problematiku kolorektálního karcinomu (KRK). Obsahem jsou texty a přednášky mnoha tuzemských a zahraničních odborníků orientované jak na primární a sekundární prevenci, tak i na endoskopickou, chirurgickou a onkologickou léčbu tohoto zhoubného onemocnění.

Jak je již zavedenou praxí syllabů postgraduálních kurzů SGO, tak i zde jsou Vám poskytnuty informace o řečnících, „take home messages", stručné souhrny, literatura, konkrétní slidy přednášek a je zde prostor i na Vaše poznámky.

Věřím, že se Vám bude syllabus líbit a najdete v něm užitečné informace pro vaši klinickou praxi.

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.
Předseda Společnosti pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP

VZDĚLÁVACÍ AKCE JE POŘÁDANÁ DLE STAVOVSKÉHO PŘEDPISU Č. 16 ČESKÉ LÉKAŘSKÉ KOMORY.
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU BYL ZAŘAZEN DO KREDITNÍHO SYSTÉMU ČLK.
POTVRZENÍ O ÚČASTI SE SPECIFIKACÍ POČTU KREDITŮ BUDE VYDÁVÁNO U REGISTRAČNÍ PŘEPÁŽKY.

OBSAH

Organizační výbor	**3**
Záštita	**4**
Úvodní slovo	**10**
Program 4. národního kongresu o kolorektálním karcinomu	**13**
Přednášející	**18**
Seznam posterů	**20**
Satelitní sympozia	**21**
Endoskopický workshop: Diagnostika a terapie časných lézí v kolorektu	**22**
Syllabus	**23**
Postery	**433**
Partneři kongresu	**453**

PROGRAM 4. NÁRODNÍHO KONGRESU O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

ČTVRTEK 23. 11. 2017

SÁL PRAGUE C+D

18:00–18:30 Plenární zasedání SGO

PÁTEK 24. 11. 2017

SÁL PRAGUE A+B

08:00–08:30 Zahájení a předání čestných členství SGO
M. Zavoral (Praha), Š. Suchánek (Praha), čestní hosté

08:30–12:40 Postgraduální kurz

08:30–10:10 Sekce 1 – Epidemiologie, molekulární biologie, diagnostika
Předsedající: M. Zavoral (Praha), V. Válek (Brno)

08:30–08:50 **Aktuální epidemiologická data – trendy**
L. Dušek (Brno) (str. 23)

08:50–09:10 **Novinky v molekulární biologii**
M. Minárik (Praha) (str. 31)

09:10–09:30 **Endoskopická diagnostika**
P. Vítek (Frýdek-Místek) (str. 43)

09:30–09:50 **Zobrazovací metody: racionální využití v diagnostice a sledování kolorektálního karcinomu**
V. Válek (Brno) (str. 47)

09:50–10:10 **Panelová diskuze**

10:10–10:30 Kávová přestávka

10:30–11:00 STATE OF THE ART LECTURE

Úvod
M. Zavoral (Praha)

Slizničné lézie v patogenéze KRK
P. Mlkvý (Bratislava, Slovensko) (str. 65)

11:00–12:40 Sekce 2 – Léčba
Předsedající: Z. Kala (Brno), J. Prausová (Praha)

11:00–11:20 **Endoskopická**
O. Urban (Ostrava) (str. 71)

11:20–11:40 **Chirurgická**
J. Hoch (Praha) (str. 83)

11:40–12:00 **Onkologická**
J. Tomášek (Brno) (str. 87)

12:00–12:20 **Mezioborový seminář**
L. Petruželka (Praha), M. Škrovina (Nový Jičín) (str. 95)

12:20–12:40 **Panelová diskuze**

12:40–14:00 Satelitní sympozium společnosti SERVIER s.r.o.

12:40–14:00 Posterová sekce (sál Cracow)
J. Cyrany (Hradec Králové), D. Langer (Praha), T. Grega (Praha)

14:00–15:40 Sympozium I – Screening
Předsedající: M. Zavoral (Praha), O. Urban (Ostrava)

14:00–14:20 **Imunochemické testy na okultní krvácení, trendy v Evropě**
P. Kocna (Praha) (str. 97)

14:20–14:40 **Test na okultní krvácení v ČR – stav a varianty vývoje**
N. Král, B. Seifert (Praha) (str. 111)

14:40–15:00 **Kvalita screeningové kolonoskopie**
S. Rejchrt (Hradec Králové) (str. 125)

15:00–15:20 **Výsledky screeningu KRK**
Š. Suchánek (Praha) (str. 131)

15:20–15:40 **Panelová diskuze**

15:40–16:00 Kávová přestávka

16:00–16:30 STATE OF THE ART LECTURE

Úvod
P. Vítek (Frýdek-Místek)

Spolupráce endoskopisty a chirurga v léčbě lokální reziduální neoplázie
O. Urban (Ostrava) (str. 143)

16:30–18:10 Sympozium II – Přínos patologa v diagnostice
Předsedající: M. Hermanová (Brno), P. Vítek (Frýdek-Místek)

16:30–16:50 **Od endoskopických biopsií po zpracování resekátů**
M. Hermanová (Brno) (str. 155)

16:50–17:10 **Pohled endoskopisty na přínos patologa**
I. Tachecí (Hradec Králové) (str. 171)

17:10–17:30 **Pohled chirurga na přínos patologa**
D. Langer, J. Hoch (Praha) (str. 181)

17:30–17:50 **Pohled onkologa na přínos patologa**
L. Petruželka (Praha) (str. 185)

17:50–18:10 **Panelová diskuze**

18:10–18:40 **Prezentace vybraných posterů**
J. Cyrany (Hradec Králové), D. Langer (Praha), T. Grega (Praha)

SÁL PRAGUE C+D

14:00–15:40 Sympozium III – Chirurgická léčba
Předsedající: J. Hoch (Praha), M. Duda (Olomouc)

14:00–14:20 **Totální mesokolická excise**
T. Grolich (Brno) (str. 187)

14:20–14:40 **Dehiscence, experiment, perspektivy**
O. Ryska (Lancaster, Anglie) (str. 199)

14:40–15:00 **Komplikace**
Z. Kala (Brno) (str. 209)

15:00–15:20 **Předoperační a perioperační péče**
E. Havel (Hradec Králové) (str. 223)

15:20–15:40 **Panelová diskuze**

15:40–16:00 Kávová přestávka

16:00–16:30 STATE OF THE ART LECTURE

Úvod
L. Petruželka (Praha)

Multidisciplinární týmy v ČR – jak dál?
M. Ryska (Praha) (str. 237)

16:30–18:10 Sympozium IV – Onkologická léčba
Předsedající: D. Feltl (Praha), I. Kiss (Brno)

16:30–16:50 **Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků, systém ESMO – MCBS**
J. Prausová (Praha) (str. 241)

16:50–17:10 **Prediktivní faktory a léčba**
J. Tomášek (Brno) (str. 247)

17:10–17:30 **Cílená léčba**
I. Kiss (Brno) (str. 253)

17:30–17:50 **Imunoterapie**
L. Petruželka (Praha) (str. 265)

17:50–18:10 **Panelová diskuze**

SOBOTA 25. 11. 2017

SÁL PRAGUE A+B

07:30–08:30 Satelitní sympozium společnosti Roche s.r.o.

08:30–10:30 Sympozium V – Úhrady endoskopické léčby – mýty a realita
Předsedající: M. Kopáčová (Hradec Králové), J. Špičák (Praha)

08:30–09:00 **Úhrady endoskopických výkonů**
S. Rejchrt (Hradec Králové) (str. 271)

09:00–09:30 **Postavení koloskopie ve screeningu**
O. Urban (Ostrava) (str. 273)

09:30–10:00 **Úhrady endoskopie v novém systému DRG – kdy?**
L. Dušek (Brno), T. Pavlík (Brno) (str. 285)

10:00–10:30 **Panelová diskuze**

10:30–10:40 Kávová přestávka

10:40–11:10 STATE OF THE ART LECTURE

Úvod
Š. Suchánek (Praha)

Endoscopic full-thickness resection – current status
K. Caca (Ludwigsburg, Německo) (str. 297)

11:10–12:50 Sympozium VI – Časná diagnostika a léčba
Předsedající: S. Rejchrt (Hradec Králové), O. Urban (Ostrava), M. Waluga (Katowice, Polsko)

11:10–11:30 **Rizikové faktory**
J. Špičák (Praha) (str. 299)

11:30–11:50 **Časná diagnostika**
B. Seifert (Praha) (str. 313)

11:50–12:10 **Endoskopická léčba v praxi**
M. Kopáčová (Hradec Králové) (str. 325)

12:10–12:30 **Dispenzární péče**
J. Cyrany (Hradec Králové) (str. 337)

12:30–12:50 **Panelová diskuze**

12:50 Zakončení kongresu

SÁL PRAGUE C+D

08:30–10:20 **Sympozium VII – Pokročilý karcinom – pohled chirurga**
Předsedající: M. Ryska (Praha), J. Hoch (Praha)

08:30–09:00 **Liver resection – current aspects**
G. Ceyhan (Mnichov, Německo) (str. 347)

09:00–09:20 **Limity resekce pro jaterní sekundarity**
V. Třeška (Plzeň) (str. 349)

09:20–09:40 **Srovnání efektivity léčby pacientů s kolorektálními karcinomem a synchronními metastázami jater metodou „primary first approach" a „liver first approach" v prospektivní multicentrické randomizované studii**
P. Zonča (Ostrava) (str. 365)

09:40–10:00 **Ablativní metody**
J. Pudil (Praha) (str. 383)

10:00–10:20 **Panelová diskuze**

10:20–10:40 **Kávová přestávka**

10:40–11:10 **STATE OF THE ART LECTURE**

Úvod
J. Tomášek (Brno)

Pohled onkologa na algoritmus léčby pacienta s kolorektálním karcinomem
I. Kiss (Brno) (str. 393)

11:10–12:50 **Sympozium VIII – Pokročilý karcinom rekta – pohled onkologa**
Předsedající: L. Petruželka (Praha), V. Třeška (Plzeň)

11:10–11:30 **Diagnostika**
M. Šmajerová, Š. Bohatá, V. Válek (Brno) (str. 395)

11:30–11:50 **Neoadjuvantní terapie – kdy, proč a komu?**
P. Šlampa (Brno) (str. 403)

11:50–12:10 **Postup po dosažení kompletní remise**
R. Lohynská, J. Hoch (Praha) (str. 417)

12:10–12:30 **Algoritmus léčby**
J. Tomášek (Brno) (str. 429)

12:30–12:50 **Panelová diskuze**

PŘEDNÁŠEJÍCÍ

Prof. Dr. med. Karel Caca
Clinic of Gastroenterology, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Německo

Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan
Chirurgische Klinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Mnichov, Německo

MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Interní oddělení, Oblastní nemocnice Jičín a.s.

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

MUDr. Tomáš Grolich, Ph.D.
Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno

MUDr. Eduard Havel, Ph.D.
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.
I. PAÚ FN u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
Chirurgická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

MUDr. Petr Kocna, CSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Norbert Král
Ústav všeobecného lékařství, 1. lékařská fakulta UK, Praha

as. MUDr. Daniel Langer
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

RNDr. Marek Minárik, Ph.D.
Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha
Interní klinika 1. LF UK a UVN – VFN, Praha

prof. MUDr. Peter Mlkvý, CSc.
GAE oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko

RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB Praha, IPVZ

MUDr. Jiří Pudil
Chirurgicka klinika 2. LF UK a UVN, Praha

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
Onkologická klinika 2. LF UK v Praze a FN Motol, Praha

prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

MUDr. Ondřej Ryska, Ph.D.
Royal Lancaster Infirmary, UHMB NHS Foundation Trust, Lancaster, Velká Británie
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Liběchov
Chirurgická klinika 2.LF UK a ÚVN, Praha

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

as. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.
Interní klinika 1. LF UK a UVN – VFN, Praha

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

MUDr. Miriama Šmajerová
KRNM FN Brno a LF MU, Brno

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.
Přednosta Kliniky hepatogastroenterologie IKEM, Praha

MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.
2. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
Přednosta Chirurgické kliniky LFUK a FN v Plzni

prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
Vítkovická nemocnice, Ostrava
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Lékařská fakulta OU v Ostravě

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., EBIR, MBA
Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno a LF MU v Brně

MUDr. Petr Vítek, Ph.D., MBA
Beskydské gastrocentrum, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o., Frýdek-Místek
Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita v Ostravě

doc. MUDr. Pavel Zonča, PhD., FRCS, MBA
Centrum chirurgie, Ostrava

SEZNAM POSTERŮ

P-1
Vliv sacharidových roztoků na komplikace v kolorektální chirurgii
Zuzana Adamová, Radim Slováček, Jaroslav Sankot
chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s., Vsetín

P-2
cT2 cN0 nádory dolního rekta – je nutná amputace rekta?
Martin Ondrák, Roman Šefr, Lukáš Fiala
Masarykův onkologický ústav Brno, Brno

P-3
Kadmium v ovocných destilátech - rizikový faktor vzniku kolorektálního karcinomu?
Mária Tatarková[1], Tibor Baška[1], Barbora Váňová[2], Miroslava Ďuranová[1], Henrieta Hudečková[1]
[1]Jessenova lekárska fakulta UK Ústav verejného zdravotníctva, Martin, Slovensko; [2]Jessenova lekárska fakulta UK Martinské centrum pre biomedicínu Divízia onkológia, Martin, Slovensko

P-4
Bezkontaktní termografie jako pomocný nástroj v chirurgii kolorektálního karcinomu
Martina Farkašová[1], Erik Staffa[2], Vladan Bernard[2], Vladimír Čan[1], Jana Pokorná[2], Ladislav Mitáš[1], Zdeněk Kala[1], Vojtěch Mornstein[2], Jiřina Valkovičová[2]
[1]Chirurgická klinika, FN Brno, Brno; [2]Biofyzikální ústav LF MU, Brno

P-5
Dynamická bezkontaktní termografie jako nástroj pro určení ischemie střeva
Jana Pokorná[1], Erik Staffa[1], Vladimír Čan[2], Vladan Bernard[1], Martina Farkašová[2], Vojtěch Mornstein[1], Jiřina Valkovičová[1], Zdeněk Kala[2], Ladislav Mitáš[2]
[1]Biofyzikální ústav LF MU, Brno; [2]Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, Brno

P-6
MBNL rodina regulátorů alternativního sestřihu v nádoru tlustého střeva
Pavla Kolíková[1], Pavel Pitule[1], Pavel Ostašov[1], Ondřej Vyčítal[3], Martin Skála[3], Jan Brůha[3], Václav Liška[3], Milena Králíčková[2]
[1]Biomedicínské centrum LF UK v Plzni, Plzeň; [2]Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni, Plzeň; [3]Chirurgická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni, Plzeň

P-7
Maligní melanom anorekta
Milan Stebnický[1], Andrej Boor[2], Lucia Copaková[3], Marián Kudláč[1], Jozef Belák[1]
[1]2.chir.klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovensko; [2]Ústav patológie LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovensko; [3]Odd. genetiky NOU, Bratislava, Slovensko

P-8
Polyp detection rate – nahradí adenoma detection rate v hodnocení kvality inspekce střevní sliznice?
Gabriela Vojtěchová[1], Tomáš Grega[1], Michal Voška[1], Ondřej Ngo[2], Barbora Bučková[2], Ondřej Májek[2], Miroslav Zavoral[1], Štěpán Suchánek[1]
[1]Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha; [2]Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

P-9
Komplikace vyšetření kolonickou kapslí
Nagyija Brogyuk, Michal Voška, Miroslav Zavoral, Štěpán Suchánek
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, Vojenská fakultní nemocnice Praha

SATELITNÍ SYMPOZIA

Satelitní sympozium společnosti SERVIER s.r.o.

Pátek 24. 11. 2017
12:40–14:00 Sál Prague A+B
LONSURF®– NOVÝ LÉK VE 3. LINII LÉČBY mCRC
UŽITEČNÉ INFORMACE PRO POUŽITÍ V PRAXI
Předsedající: doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA

Program

Lonsurf – nový lék ve 3. linii léčby mCRC u pacientů v dobrém výkonnostním stavu
MUDr. Eugen Kubala

Neutropenie a její vliv na účinnost léčivého přípravku Lonsurf
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Doporučení pro správný management dávkování a zvládání nežádoucích účinků
MUDr. Radka Obermannová, Ph.D.

Klinická praxe
MUDr. Radim Němeček

Satelitní sympozium společnosti Roche s.r.o.

Sobota 25. 11. 2017
07:30–08:30 Sál Prague A+B
VÝHODY DOBŘE FUNGUJÍCÍ INTERDISCIPLINÁRNÍ SPOLUPRÁCE V LÉČBĚ mCRC
Multidisciplinární talk show povede onkolog a radiační onkolog MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D. s chirurgem doc. MUDr. Tomášem Skalickým, Ph.D. a radiologem MUDr. Hynkem Mírkou, Ph.D., všichni z FN Plzeň.

3. ENDOSKOPICKÝ DEN ÚVN

Endoskopický workshop: Diagnostika a terapie časných lézí v kolorektu
Čtvrtek 23. 11. 2017
Oddělení gastrointestinální endoskopie a Centrum experimentální endoskopie ÚVN
U Vojenské nemocnice 1200, Praha 6 – Střešovice

Zahraniční hosté

Karel Caca
Clinic of Gastroenterology,
Klinikum Ludwigsburg,
Ludwigsburg, Německo

Wu Qi
Peking University Cancer Hospital
Beijing, China

Program
08:00–10:00 Hands-on trénink na elektronickém simulátoru a endoskopických modelech
10:00–16:00 Video-live přenosy z endoskopických sálů

Endoskopické výkony:
- endoskopická polypektomie (EPE)
- endoskopická mukozální resekce (EMR)
- endoskopická submukozální disekce (ESD)
- endoskopická full-thickness resekce (EFTR)

Endoskopický workshop se koná za finanční podpory ÚVN Praha

ÚVN
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

s podporou ZRVO MO 1012

Olympus – výhradní partner přímých přenosů

OLYMPUS

Mediální partner

Gastroenterologie a hepatologie

Aktuální epidemiologická data – trendy

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Take home message

1. Kolorektální karcinom je s incidencí cca 8 tisíc případů za rok jednou z nejčastějších onkologických diagnóz v ČR.
2. V posledních letech však pozorujeme spíše stabilizaci incidence a pokles mortality na toto onemocnění.
3. V rámci Evropy patří ČR v incidenci CRC stále k nejzatíženějším zemím.
4. Národní i mezinárodní studie také prokazují prodlužující se přežití pacientů s CRC, které je však výrazně závislé na klinickém stadiu, v němž byl nádor zachycen.

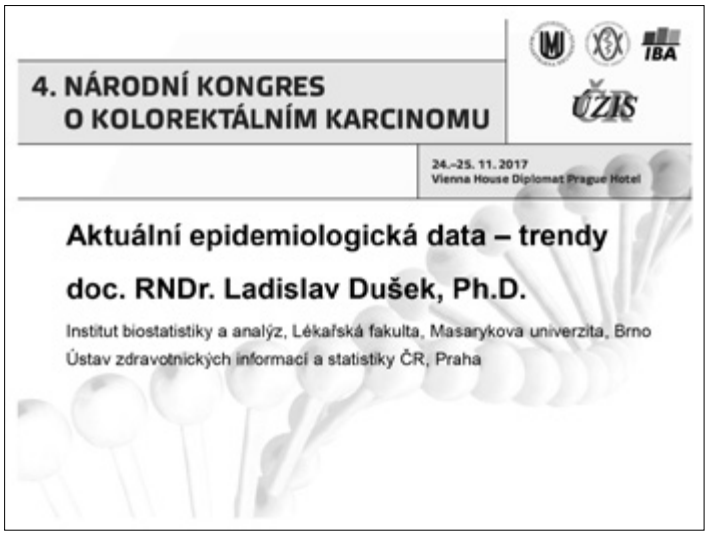
Kolorektální karcinom (CRC) se výrazně podílí na celkové onkologické zátěži české populace. U mužů i u žen jde podle dat Národního onkologického registru ČR o druhé nejčastější nádorové onemocnění (vyjma nemelanomových nádorů kůže) po karcinomu prostaty, resp. karcinomu prsu. Incidence CRC se v ČR pohybuje okolo 8 tisíc nových případů za rok, zhruba 3,5 tisíce pacientů za rok na tuto diagnózu zemřou. Při hodnocení dlouhodobých trendů v epidemiologii lze v absolutních číslech pozorovat stabilizaci incidence a mírný pokles mortality; oba tyto trendy jsou ještě výraznější při přepočtu na evropský věkový standard. Závažným důsledkem zvyšujícího se rozdílu mezi incidencí a mortalitou je prudký růst prevalence, tedy pacientů s historií CRC, kteří musí být po úspěšné léčbě sledováni a existuje také u nich zvýšené riziko vzniku dalších nádorů. Mezi méně příznivé zprávy patří také trvale vysoký podíl pokročilých onemocnění při diagnóze (klinické stadium 3 a 4), který přesahuje 50 %.

Česká populace patří díky výše uvedeným číslům mezi ty nejzatíženější v evropském i světovém měřítku; podle studie GLOBOCAN 2012 patří ČR v rámci Evropy v incidenci 3. místo u mužů a 10. místo u žen, v mortalitě je o 6. místo u mužů a 20. místo u žen.

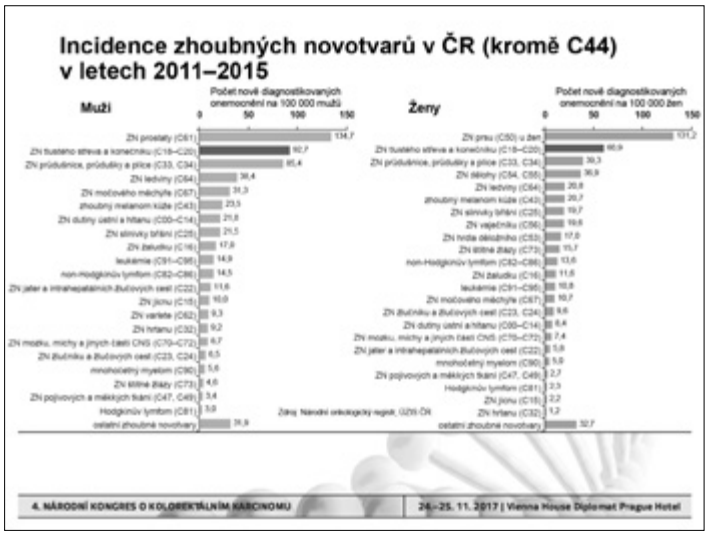
Národní i mezinárodní studie dále dokládají prodlužující se přežití pacientů s CRC v čase; to je však velmi závislé na klinickém stadiu, v němž byl zhoubný nádor zachycen. Pacienti diagnostikovaní ve stadiu 1 tak aktuálně dosahují pětiletého relativního přežití přes 86 %, u stadia 4 je to naopak necelých 10 %.

Literatura

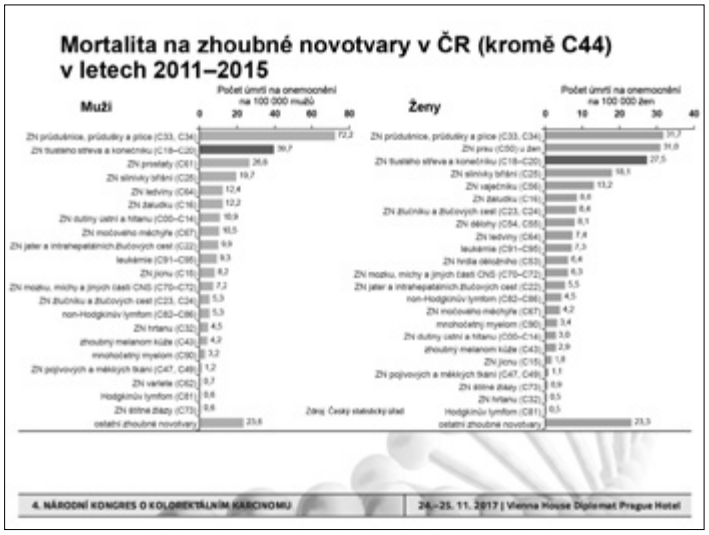
1. DUŠEK, L., MUŽÍK, J., KUBÁSEK, M., et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2017-9-15]. Dostupný z WWW: http://www.svod.cz. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802-8861.
2. FERLAY, J., et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013. Available from: http://globocan.iarc.fr.
3. SEIFERT, B., KRÁL, N., MÁJEK, O., SUCHÁNEK, Š. Screening kolorektálního karcinomu. 2., rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2015. 128 s.
4. SUCHANEK, S., O. MAJEK, G. VOJTECHOVA, P. MINARIKOVA, et al. Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: Time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. Eur J Cancer Prev 2014; 23(1): 18-26.
5. ZAVORAL, M., MÁJEK, O., TACHECÍ, I. et al. Porovnání účinnosti kolonické kapslové endoskopie a kolonoskopie v detekci polypů a karcinomů tlustého střeva a konečníku – multicentrická, prospektivní, cross-over studie. Gastroenterologie a hepatologie 2014; 68(3): 218-224.
6. SEIFERT, M., MÁJEK, O., ZAVORAL, M. – KRÁL, N. – SUCHÁNEK, Š. – NGO, Ondřej – DUŠEK, Ladislav. Výsledky Národního programu screeningu kolorektálního karcinomu v České republice – testy na okultní krvácení do stolice. Klinická onkologie 2014; 27(Suppl. 2): 2S87-2S97.
7. MOSS, S., R. ANCELLE-PARK AND H. BRENNER. Evaluation and interpretation of screening outcomes. In N. SEGNAN, J. PATNICK AND L. VON KARSA eds. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.



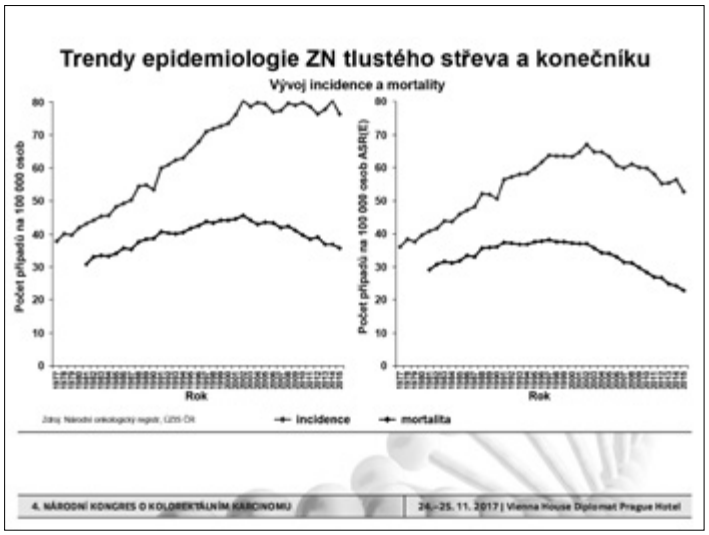
Pozn.



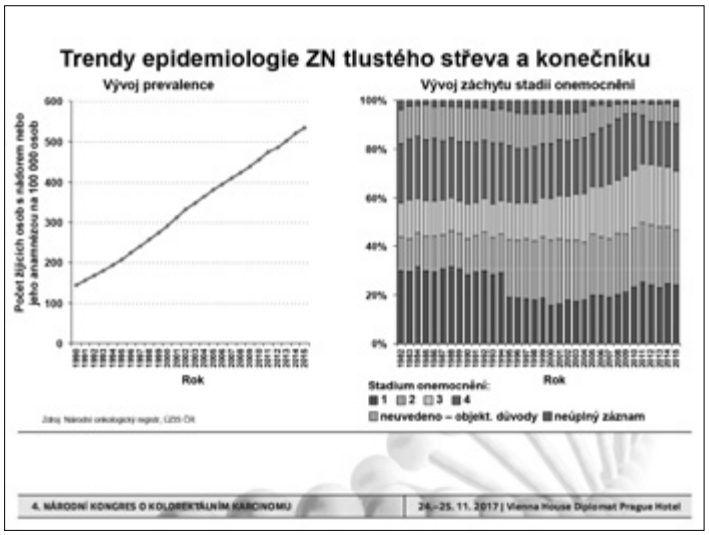
Pozn.



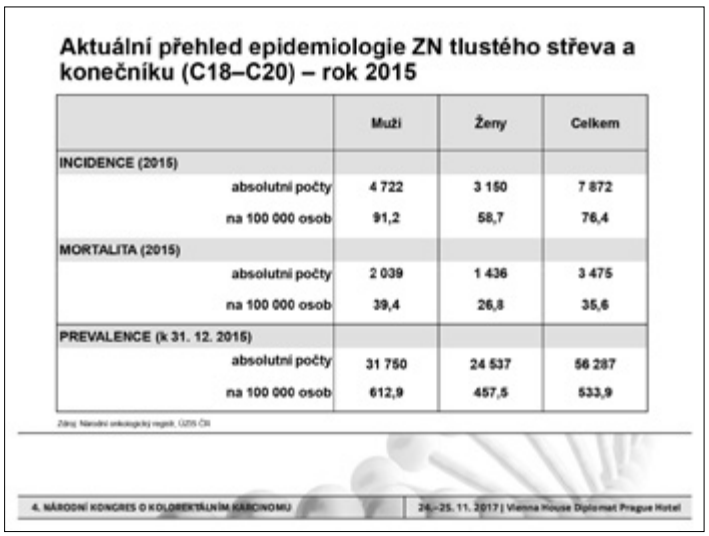
Pozn.



Pozn.

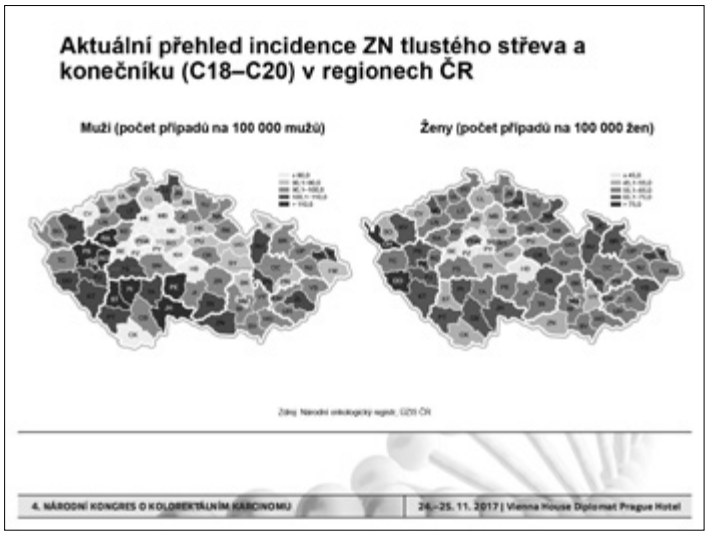


Pozn.



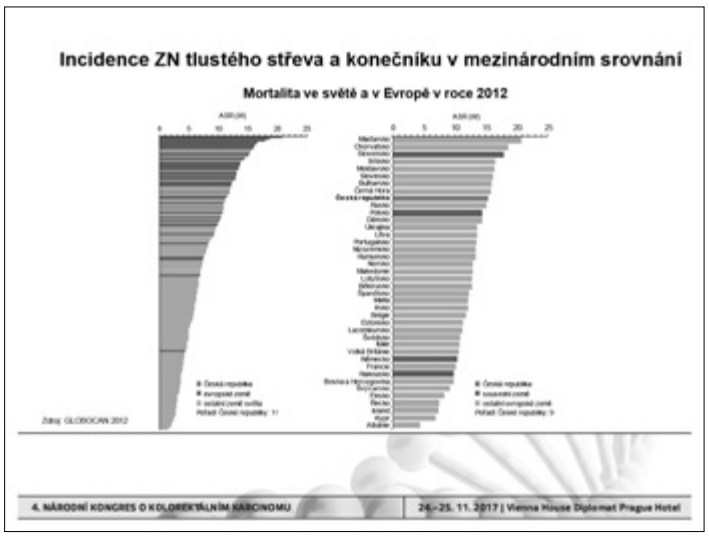
	Muži	Ženy	Celkem
INCIDENCE (2015)			
absolutní počty	4 722	3 150	7 872
na 100 000 osob	91,2	58,7	76,4
MORTALITA (2015)			
absolutní počty	2 039	1 436	3 475
na 100 000 osob	39,4	26,8	35,6
PREVALENCE (k 31. 12. 2015)			
absolutní počty	31 750	24 537	56 287
na 100 000 osob	612,9	457,5	533,9

Pozn.



Pozn.

Pozn.



Pozn.

Přežití pacientů se zhoubnými nádory v ČR
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Přežití pacientů se zhoubnými nádory v ČR podle stadií
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Novinky v molekulární biologii

RNDr. Marek Minárik, Ph.D.
Genomac výzkumný ústav, s.r.o., Praha
Interní klinika 1. LF UK a UVN – VFN, Praha

Take home message

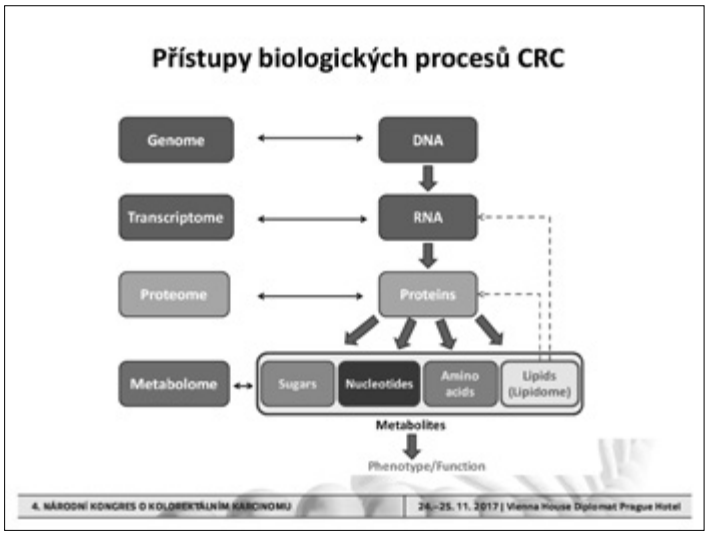
1. Nové studie odhalují biologické souvislosti molekulárních procesů kolorektální neoplázie, například vliv tzv. mikroprostředí apod..

2. Na základě vyhodnocení komplexních molekulárních charakteristik byly definovány tzv. konsenzuální molekulární subtypy (CMS1 – CMS4), které se liší vznikem i biologickým chováním.

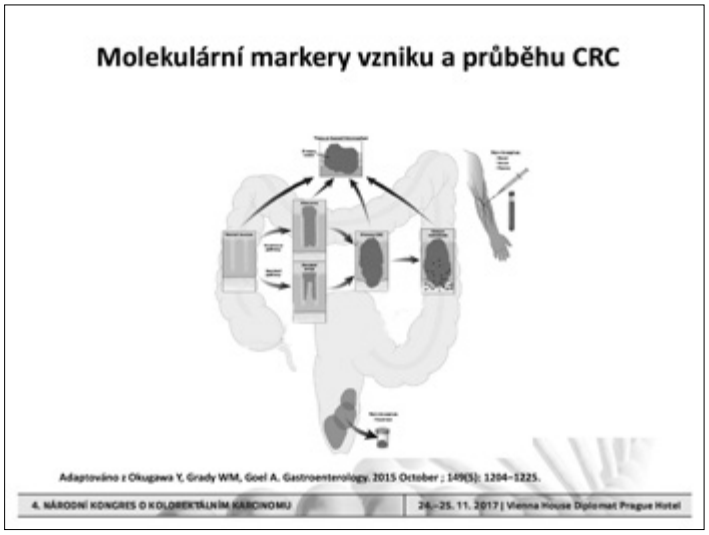
3. Tato nová klasifikace ma přímý dopad pro vhodnou selekci biomarkerů ve screeningu, diagnostice a léčbě onemocnění

4. Nové klinické možnosti se též otevírají ve využití tekuté biopsie pro diagnostiku a sledování průběhu léčby nádoru.

Pozn.

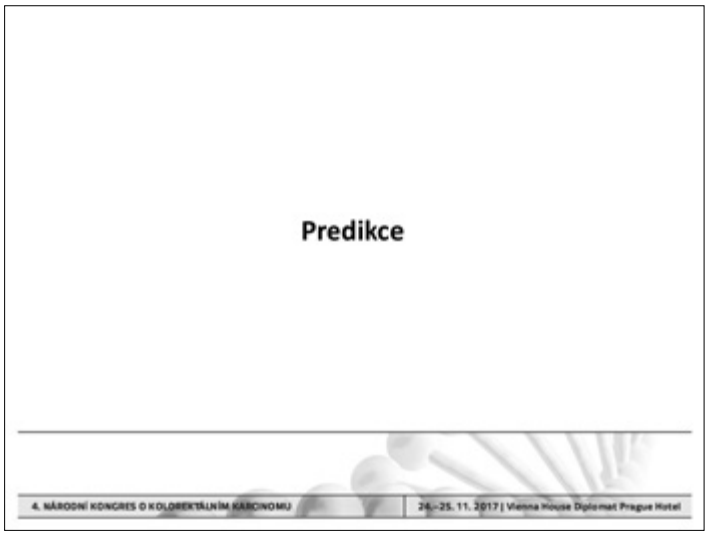


Pozn.

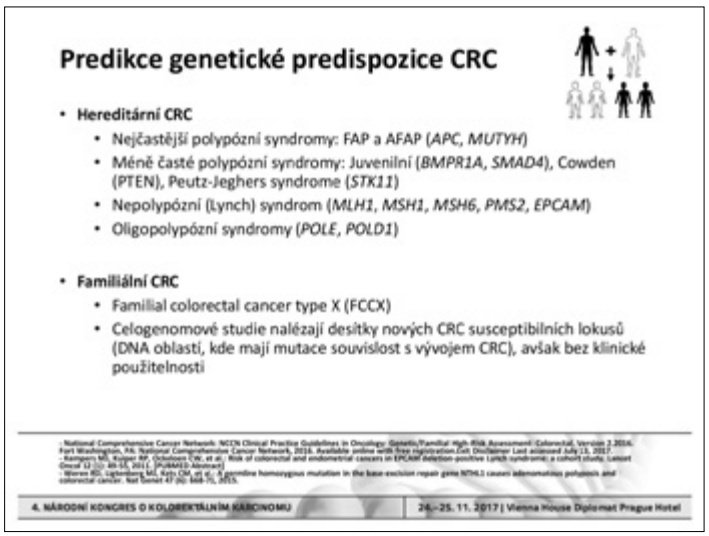


Pozn.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Molekulární diagnostika hereditárních CRC

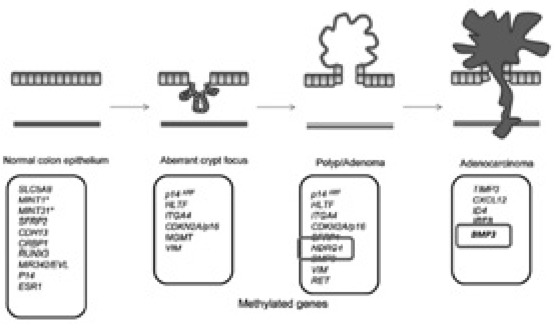
- **Molekulární (genetický) screening**
  - Nejčastější polypózní syndromy: FAP a AFAP (*APC, MUTYH*)
  - Méně časté polypózní syndromy: Juvenilní (*BMPR1A, SMAD4*), Cowden (PTEN), Peutz-Jeghers syndrome (*STK11*)
  - Nepolypózní (Lynch) syndrom (*MLH1, MSH1, MSH6, PMS2, EPCAM*)
  - Oligopolypózní syndromy (*POLE, POLD1*)
- **Molekulárně-patologická diagnostika**
  - IHC stanovení exprese MMR proteinů (MSI status)

- National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 2.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
- Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW, et al.: Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. Lancet Oncol 12 (1): 49-55, 2011.
- Weren RD, Ligtenberg MJ, Kets CM, et al.: A germline homozygous mutation in the base-excision repair gene NTHL1 causes adenomatous polyposis and colorectal cancer. Nat Genet 47 (6): 668-71, 2015.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Molekulární patogeneze CRC - methylace



Grady WM, Markowitz SD, The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screeningDig Dis Sci. 2015, 60(3): 762–772.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Screening a diagnóza

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Metylace NDRG4, BMP3

Mutace KRAS

Prince M, Lester L, Chiniwala R, Berger B. Multitarget stool DNA tests increases colorectal cancer screening among previously noncompliant Medicare patients World J Gastroenterol. 2017 Jan 21;23(3):464-471.

Pozn.

Table 1 Findings from the DeeP-C cross-sectional study[31], comparing multitarget stool DNA with fecal immunological test using colonoscopy as the reference standard on all cases (n = 9989 subjects)

	Colonoscopy findings n detected	mt-sDNA % detected	FIT % detected
Sensitivity			
Colorectal cancer (stages Ⅰ-Ⅳ)	65	92.3%	73.8%
Early stage colorectal cancer (stage Ⅰ and Ⅱ)	50	94.0%	70.0%
AA	757	42.4%	23.8%
High grade dysplasia	39	69.2%	46.2%
Sessile serrated adenoma/polyp ≥ 1.0 cm	99	42.4%	5.1%
Specificity			
Specificity (only CRC and AA excluded)	9167	86.6%	94.9%
Specificity, no adenomas, no biopsy done	4457	89.8%	96.4%
Age-adjusted (50-74 yr)[36]	4032	92.5%	97.0%

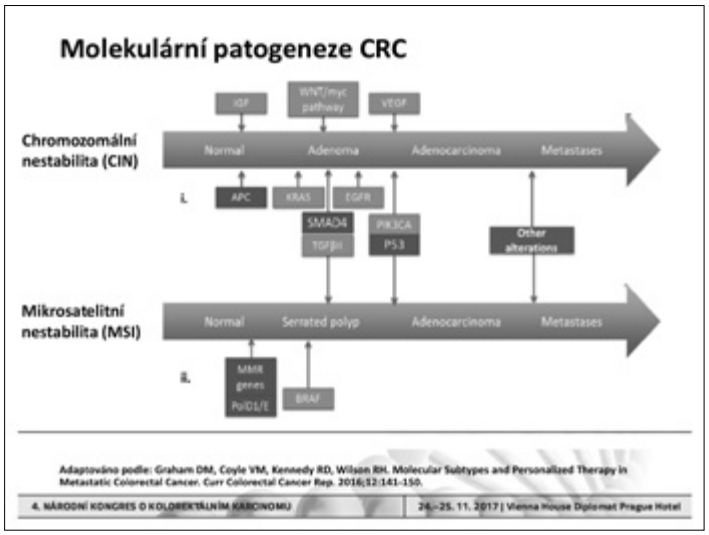
FIT: Fecal immunological test; AA: Advanced adenoma.

Prince M, Lester L, Chiniwala R, Berger B. Multitarget stool DNA tests increases colorectal cancer screening among previously noncompliant Medicare patients World J Gastroenterol. 2017 Jan 21;23(3):464-471.

Pozn.

Subtypování kolorektálních nádorů

Pozn.

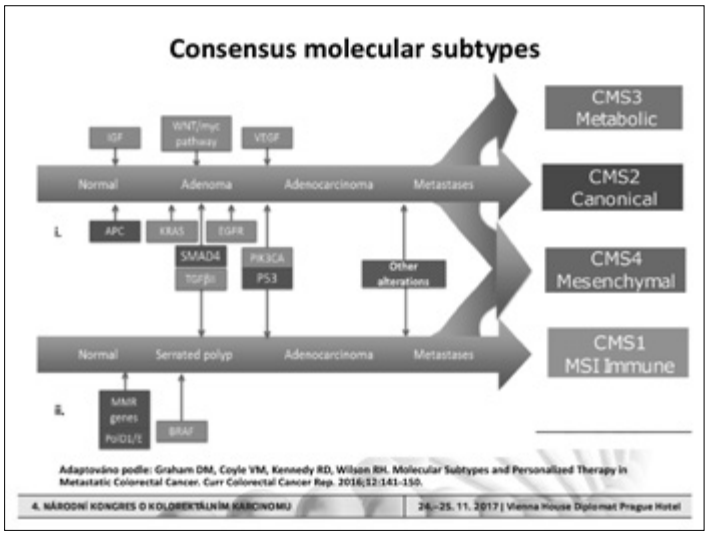


Pozn.

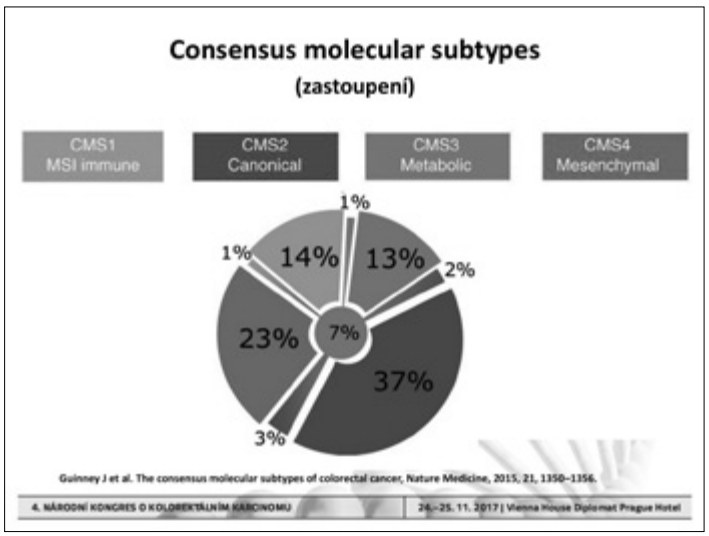
Pozn.

Pozn.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Consensus molecular subtypes
(charakteristika)

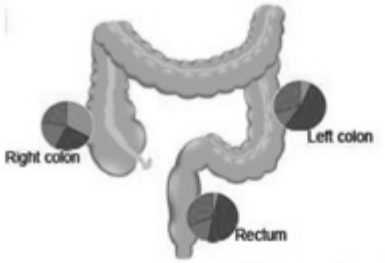
CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
BRAF mutations		*KRAS* mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF-β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival

Guinney J et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer, Nature Medicine, 2015, 21, 1350–1356.

Pozn.

Consensus molecular subtypes
(lokalizace)

CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal

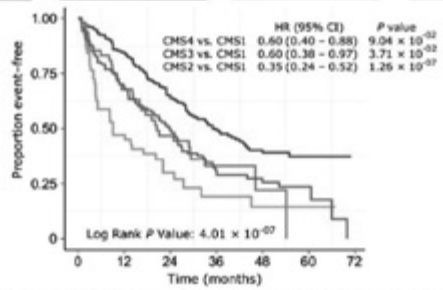


Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer. 2017 Mar 23;17(4):268.

Pozn.

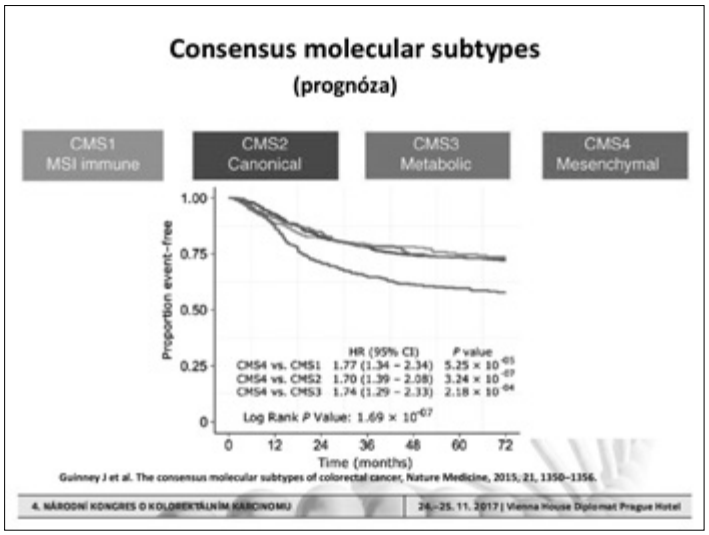
Consensus molecular subtypes
(prognóza)

CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal

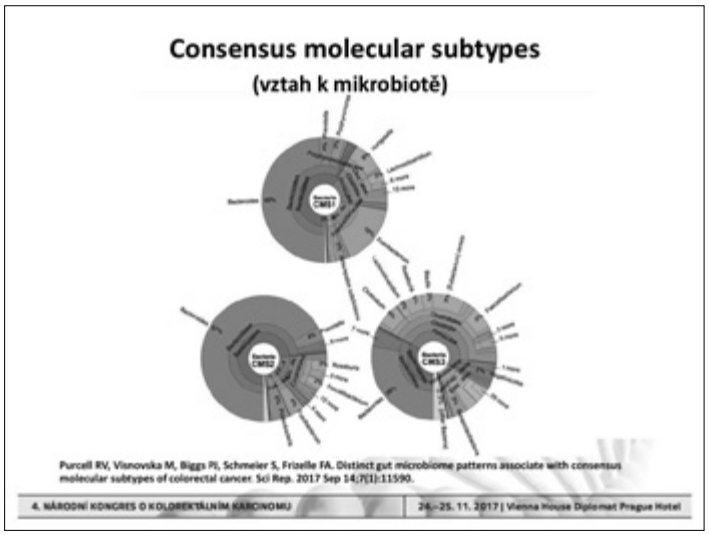


Guinney J et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer, Nature Medicine, 2015, 21, 1350–1356.

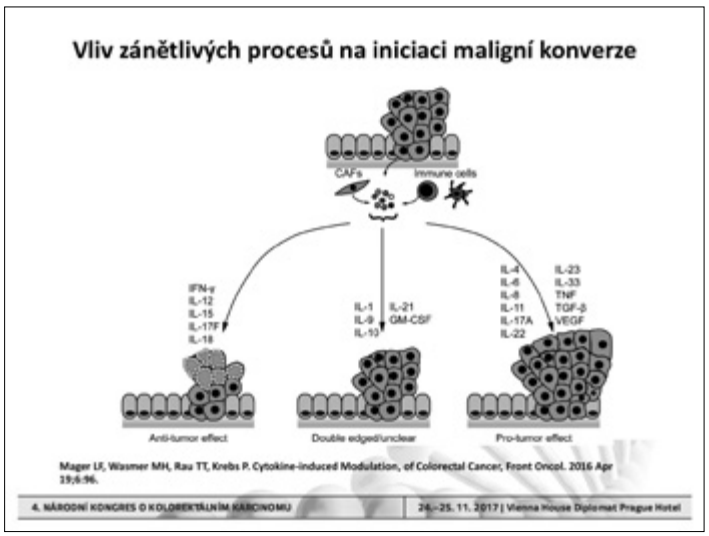
Pozn.



Pozn.

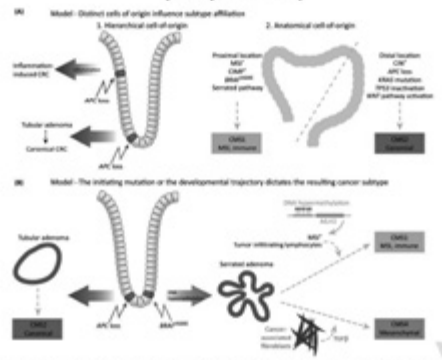


Pozn.



Pozn.

Consensus molecular subtypes
(vliv prostředí)



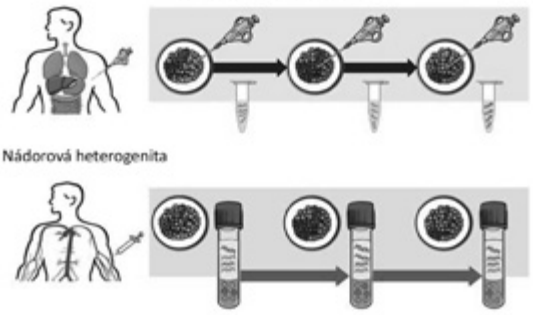
Purcell RV, Visnovska M, Biggs PJ, Schmeier S, Frizelle FA. Distinct gut microbiome patterns associated with consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Sci Rep. 2017 Sep 14;7(1):11590.

Pozn.

Tekutá biopsie

Pozn.

Tekutá biopsie



Nádorová heterogenita

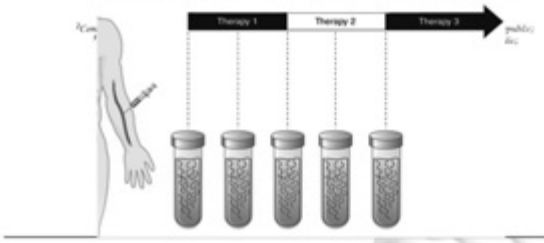
Pozn.

Sledování nemoci

Pozn.

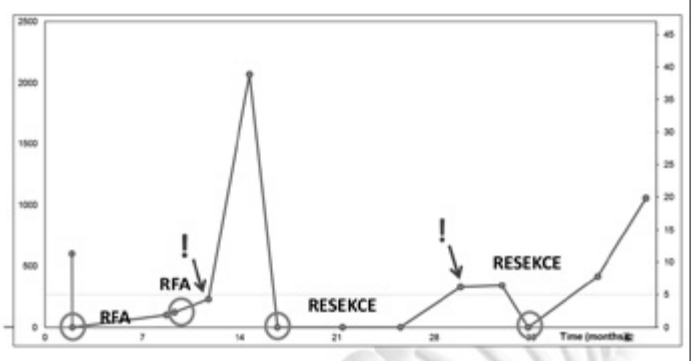
Sledování průběhu onemocnění
(tumor burden monitoring)

Utility of Cell-free Tumour DNA for Post-surgical Follow-up of Colorectal Cancer Patients

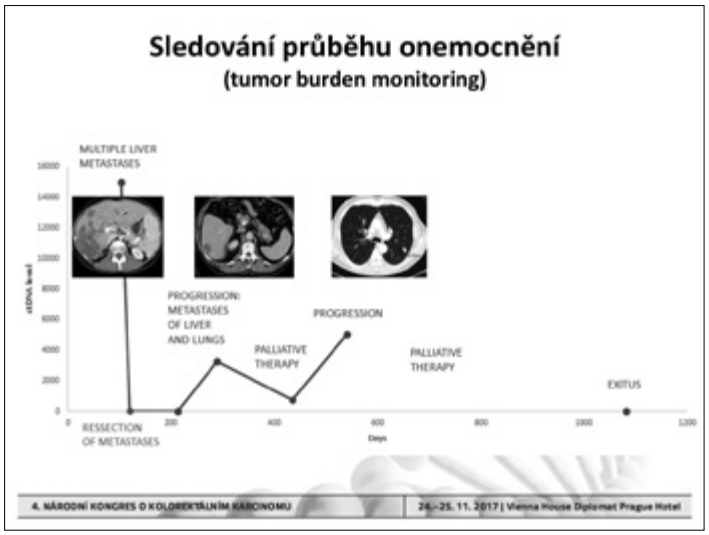


Pozn.

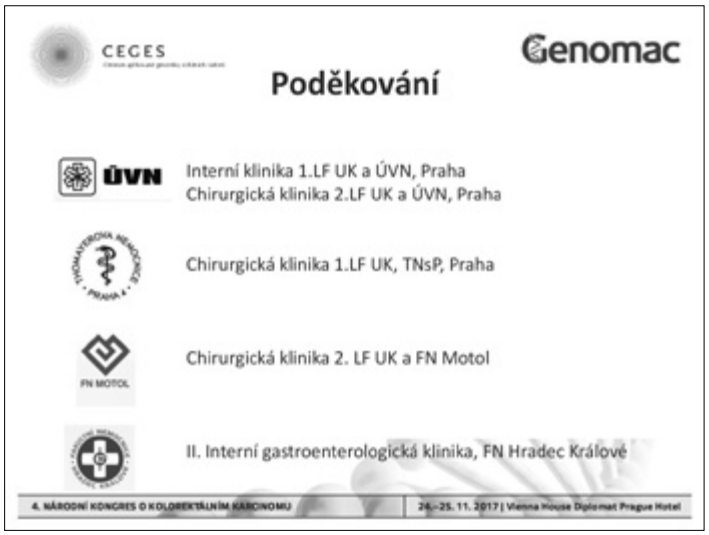
Sledování průběhu onemocnění
(tumor burden monitoring)



Pozn.


Sledování průběhu onemocnění
(tumor burden monitoring)
MULTIPLE LIVER METASTASES
PROGRESSION: METASTASES OF LIVER AND LUNGS
PROGRESSION
PALLIATIVE THERAPY
PALLIATIVE THERAPY
EXITUS
RESSECTION OF METASTASES
Days
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


CEGES
Genomac
Poděkování
ÚVN
Interní klinika 1.LF UK a ÚVN, Praha
Chirurgická klinika 2.LF UK a ÚVN, Praha
Chirurgická klinika 1.LF UK, TNsP, Praha
FN MOTOL
Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol
II. Interní gastroenterologická klinika, FN Hradec Králové
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoskopická diagnostika kolorektálního karcinomu

MUDr. Petr Vítek, Ph.D., MBA
Beskydské gastrocentrum, Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o., Frýdek-Místek
Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita v Ostravě

Take home message

1. Koloskopie je v současnosti zlatým standardem diagnostiky kolorektálního karcinomu, na rozdíl od neendoskopických metod má i preventivní účinek odstraňováním jeho prekurzorů

2. Nové technologie zlepšují zobrazení sliznice během vyšetření a přesnost charakterizace léze in vivo

3. Nejdůležitějšími indikátory kvality koloskopie jsou adekvátní střevní očista, četnost intubace céka, četnost detekce adenomů a správná technika odstraňování polypů

4. Endoskopické pracoviště musí dále monitorovat výskyt komplikací a dodržování dispenzárních intervalů

Endoskopická diagnostika kolorektálního karcinomu zahrnuje metody koloskopie, sigmoideoskopie a kapslové koloskopie. Kapslová koloskopie umožňuje detekci neoplázie. Je sice méně invazivní než ostatní endoskopické metody, vyžaduje však delší přípravu a je méně přesná v diagnostice malých lézí. Zatímco cílem neendoskopických metod screeningu kolorektálního karcinomu (FIT, DNA testy, CT kolonografie) je také pouze detekce kolorektálního karcinomu a části jeho prekurzorů, koloskopie a sigmoideoskopie kromě detekce neoplastických lézí působí navíc jako preventivní metody vzhledem k možnosti endoskopické léčby všech jeho prekurzorů (polypektomie, endoskopická mukózní resekce a endoskopická submukózní disekce). Metaanalýzy ukazují, že koloskopie na rozdíl od sigmoideoskopie působí pozitivně na snížení mortality nejen distálního ale i proximálního kolorektálního karcinomu (pokles mortality o 53 %). Koloskopické vyšetření je tedy v současnosti považováno za zlatý standard pro diagnostiku a současně i prevenci kolorektálního karcinomu. V současnosti probíhá několik randomizovaných prospektivních studií, které by měly prokázat účinnost screeningové koloskopie na snížení mortality na kolorektální karcinom.

Podle indikace rozdělujeme koloskopii na screeningovou (primární screeningová koloskopie, screeningová koloskopie na základě pozitivity TOKS), dispenzární (stav po snesení adenomu, osobní nebo rodinná anamnéza kolorektálního karcinomu, Lynchův syndrom, polypózy a idiopatický střevní zánět) a koloskopii u symptomatických pacientů (krvácení do GITU, anémie, bolesti břicha, váhový úbytek, změna defekačního stereotypu).

Je logické, že s nárůstem počtu koloskopií, které jsou nyní prováděny celopopulačně, vzrostly nároky na jejich kvalitu. Přední endoskopické odborné společnosti publikovaly indikátory kvality, v prospektivních studiích byl prokázán jejich těsných vztah k výskytu intervalových neoplazií a riziku úmrtí na kolorektální karcinom. Vysoká incidence komplikací koloskopie by totiž mohla značně snížit benefit screeningu. Ze strany plátců péče pak je garance kvality vyšetření jednou ze základních podmínek dlouhodobého financování screeningových programů. Mezi nejdůležitější indikátory kvality koloskopie, které je dle doporučení ESGE potřeba sledovat patří adekvátní střevní očista (>90 %), četnost intubace céka (>90 %) a četnost detekce adenomů (>25 %). Nezbytná je rovněž správná technika odstraňování polypů (>80 %), monitorace komplikací, sledování zpětné vazby od pacientů a dodržování dispenzárních intervalů. U každého endoskopisty i celkově v rámci pracoviště by tyto indikátory měly být periodicky vyhodnocovány. V této souvislosti je patrná jednoznačná tendence k tvorbě standardizovaných endoskopických nálezů ve formě strukturovaných dat.

Ke zlepšení zobrazení sliznice během koloskopického vyšetření byly vyvinuta řada technik, které zahrnují jednak použití nástavců na konci endoskopu (běžný průhledný cap, Endocuff), další pak rozšíření zorného pole (Third Eye, FUSE – zorný úhel až 330 stupňů), případně balónový koloskop (G-Eye). Další techniky pak umožňují přesnou charakterizaci nalezené léze (klasická a virtuální chromoendoskopie, optické zvětšení obrazu, konfokální laserová endomikroskopie a endocytoskopie). V praxi se nejvíce ujalo užití vodní asistence během výkonu a použití capu (to však především během terapeutických výkonů). Standardem na většině pracovišť je v současnosti také využití virtuální chromoendoskopie.

Literatura

1. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M: Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2014, 348:g2467.
2. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M, Bretthauer M, Rees CJ, Dekker E, Hoff G, Jover R, Suchanek S, Ferlitsch M et al: Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy 2017, 49(4):378-397.
3. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE et al: Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med 2014, 370(14):1298-1306.
4. Kaminski MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellise M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D et al: Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2014, 46(5):435-449.
5. Falt P, Urban O, Vitek P: Koloskopie. In. Praha: Grada; 2015: 320.
6. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF, Chilton A, Rutter M, Dumonceau JM, Omar M, Ponchon T: Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012, 44(10):957-968.
7. Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M: Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. Gut 2015, 64(6):982-990.
8. Tanaka S, Sano Y: Aim to unify the narrow band imaging (NBI) magnifying classification for colorectal tumors: current status in Japan from a summary of the consensus symposium in the 79th Annual Meeting of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. Dig Endosc 2011, 23 Suppl 1:131-139.

Zobrazovací metody: racionální využití v diagnostice a sledování kolorektálního karcinomu

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., EBIR, MBA
Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno a LF MU v Brně

Take home message

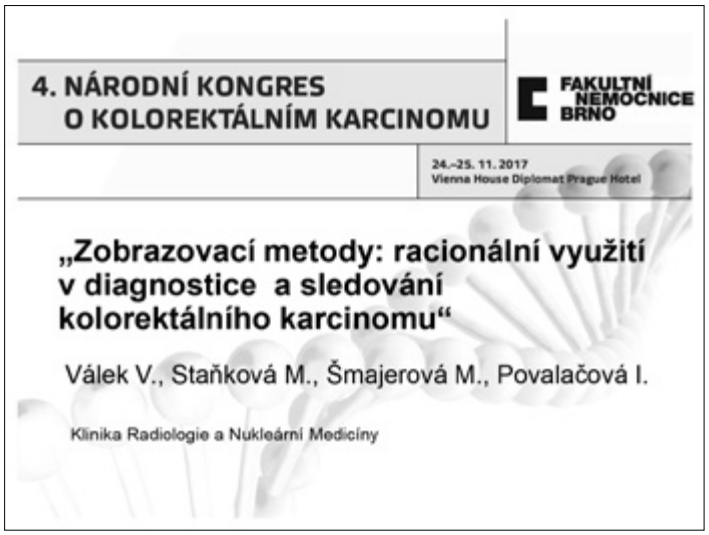
1. Optimální metodou stagingu ca rekta je magnetická rezonance
2. Kvalita voleného protokolu vyšetření zobrazovacími metodami výrazně ovlivňuje jak senzitivitu, tak především specificitu vyšetření
3. PET-CT je plnohodnotná metoda vyšetření nemocných s kolorektálním karcinomem, je ale nutné provádět CT vyšetření kvalitním protokolem
4. Zdá se, že PET-MR je nejvhodnější metoda pro staging a sledování nemocných s kolorektálním karcinomem, především ale s karcinomem rekta.

Spoluautoři: Monika Staňková, Miriama Šmajerová, Iva Povalačová
Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno a LF MU v Brně

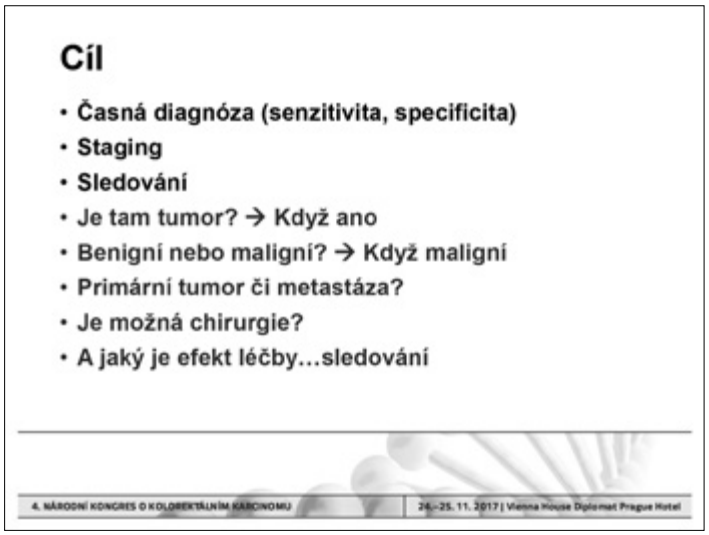
Cílem při nasazení zobrazovacích metod v diagnostice kolorektálního karcinomu je časná diagnóza nádoru a jeho přesný staging. Zvolená metoda musí mít vysokou specificitu, sensitivitu, PPV, NPV a přesnost. Tyto parametry ovlivňuje mimo jiné přístrojové vybavení konkrétního pracoviště, volba vyšetřovacího protokolu a jeho provedení, zkušenost týmu na pracovišti a pacient. Vedle vlastní diagnostiky a stagingu onemocnění slouží zobrazovací metody kde sledování efektu léčby (= RECIST kritéria). Senzitivita zobrazovacích metod vychází z jejich fyzikálního principu, specificitu pak ovlivňuje především protokol vyšetření. Úspěšnost stagingu a hodnocení léčby závisí hlavně na senzitivitě. Výpočetní tomografie je stále nejrozšířenější metodou prvé volbyjak při vlastní diagnostice kolorektálního karcinomu (CT břicha, virtuální kolonoskopie), tak při stagingu a sledování efektu léčby. Protokoly vyšetření jsou v České republice zveřejněné v Národních radiologických standardech (věstník MZČR). CT je ale postupně nahrazované magnetickou rezonanci (typicky vyšetření rekta či jater) či pozitronovou emisní tomografií (celotělový staging, sledování efektu léčby) v kombinaci s CT (PET-CT) či v posledních letech s magnetickou rezonancí (PET-MR). U pacientů s nejasným ložiskem v játrech má zásadní význam kontrastní UZ vyšetření a magnetická rezonance s využitím specifických kontrastních látek a difuzně váženým zobrazením. Pro hodnocení efektu léčby se začínají stále více prosazovat především perfuzní metody, což jsou postupy pro posouzení mikrovaskularizace (neoangiogeneze) a jejich změn. Lze hodnotit nejen celkovou perfuzi, ale také odlišit arteriální a portální složku. Racionální využití zobrazovacích metod v diagnostice a sledování kolorektálního karcinomu by nemělo být kupení jednotlivých postupů ale naopak volba optimálního. V případě karcinomu rekta je to MR pánve k lokálnímu stagingu a event. sledování efektu léčby v kombinaci s PET-CT nebo CT. Alternativou této kombinace je PET-MR. U pacientů s karcinome sigmoidea a tlustého střeva je stagingová metoda CT či PET-CT nebo PET-MR. Volba závisí na dostupnosti metod.

Literatura

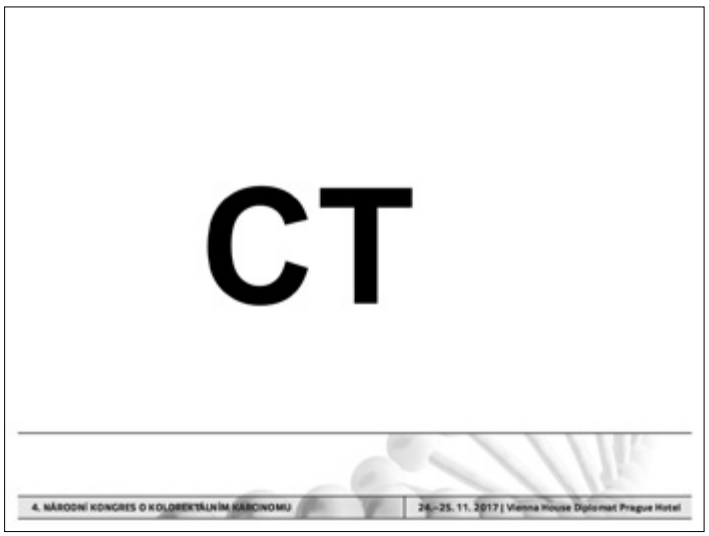
1. Agrawal MD, Pinho DF, Kulkarni NM, Hahn PF, Guimaraes AR, Sahani DV.: Oncologic Applications of Dual- Energy CT in the Abdomen. RadioGraphics 2014; 34:589–612
2. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, d'Andrea G, Bellomi M.: CT perfusion in oncology: how to do it: Cancer Imaging (2010) 10, 8-19
3. Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. Radiology. 2014;272(2):322-344
4. Neri et al. ESGAR CT Colonography Working Group. (2013). The second ESGAR consensus statement on CT colonography. European Radiology, 23(3), 720–729
5. Heijmen L.: Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. European Radiology. 2013; 23:748–756



Pozn.

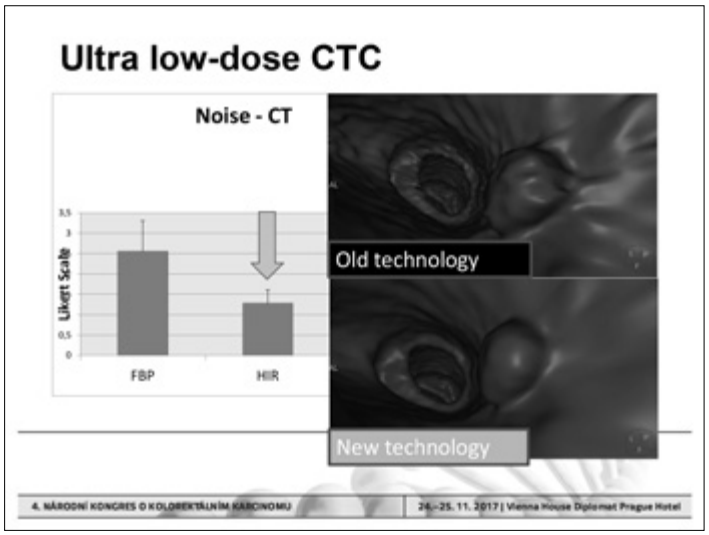


Pozn.

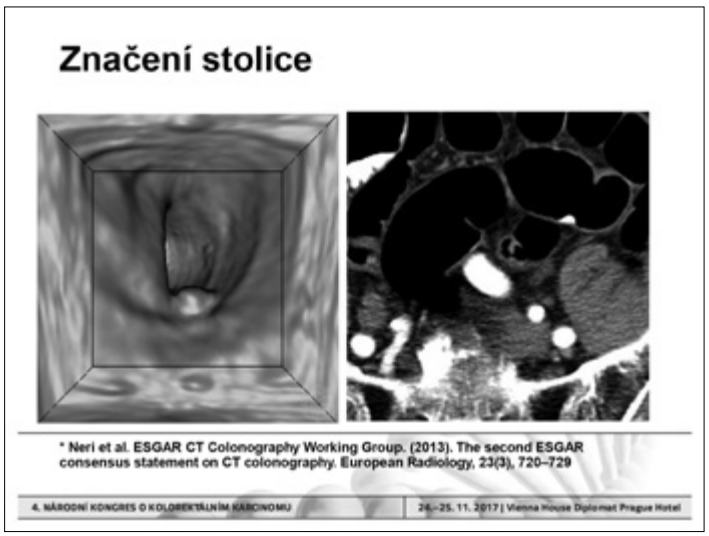


Pozn.

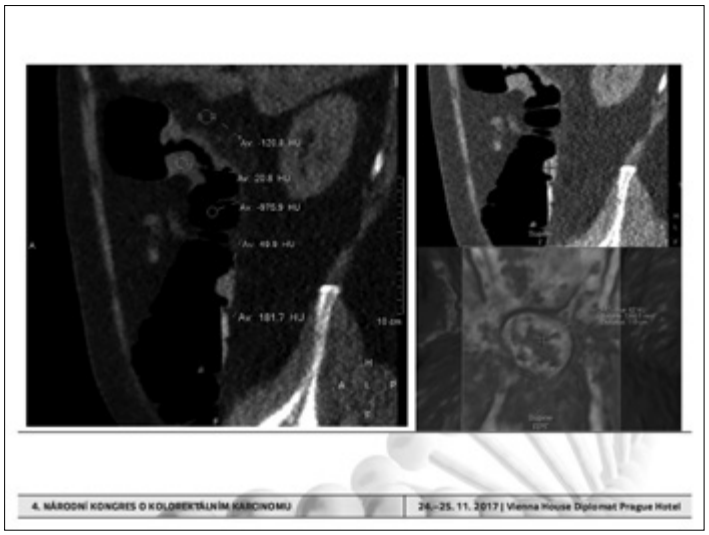
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Pozn.

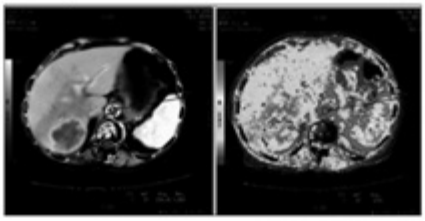
Pozn.

Speciální postupy

Pozn.

Perfuzní CT

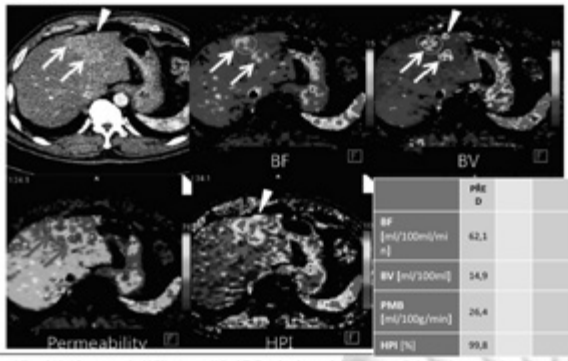
- Metoda pro hodnocení mikrovaskularizace (neoangiogeneze, její změny)
- Umožňuje posoudit nejen celkovou perfuzi, ale také odlišit arteriální a portální složku



CT perfusion in oncology: how to do it: Cancer Imaging (2010) 10, S19

Pozn.

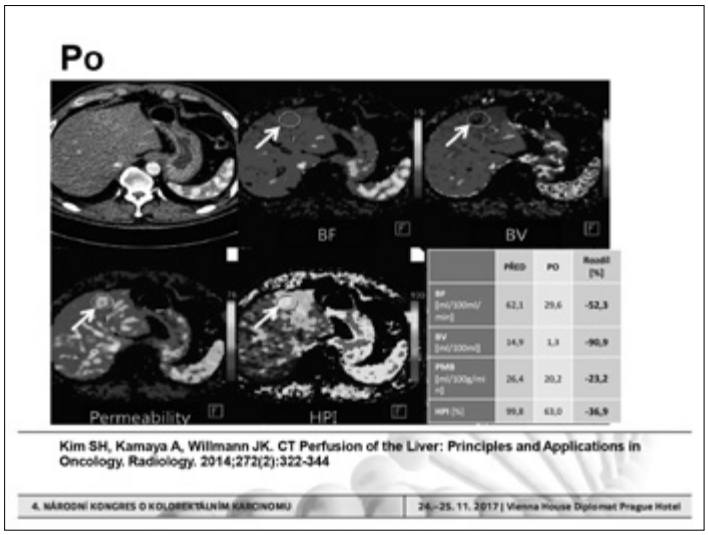
Před



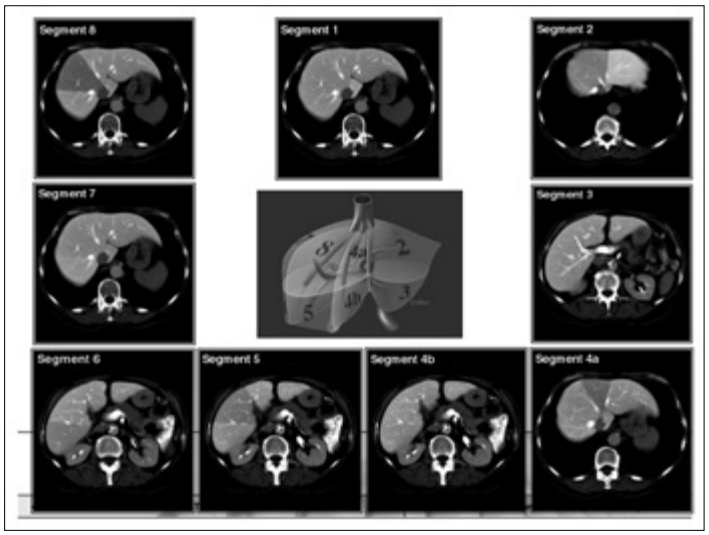
	PŘE D
BF [ml/100ml/min]	62,1
BV [ml/100ml]	14,9
PMB [ml/100g/min]	26,4
HPI [%]	99,8

Kim SH, Kamaya A, Willmann JK. CT Perfusion of the Liver: Principles and Applications in Oncology. Radiology. 2014;272(2):322-344

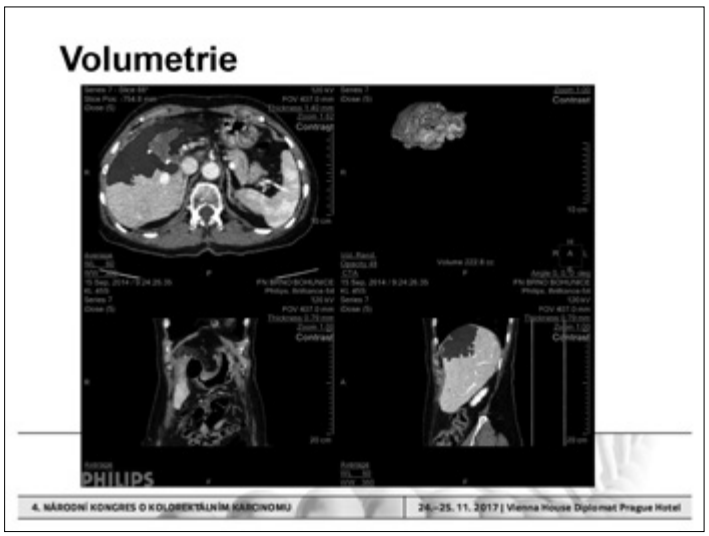
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

+ -

• +

Cena, standardizace, dostupnost

• -

Radiační zátěž, senzitivita, specifita, T staging, N staging

Colon cancer: ECMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology 19, 2008

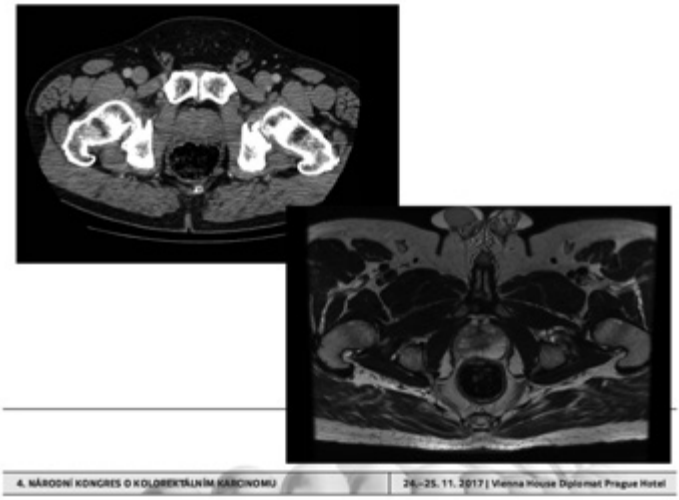
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

MR

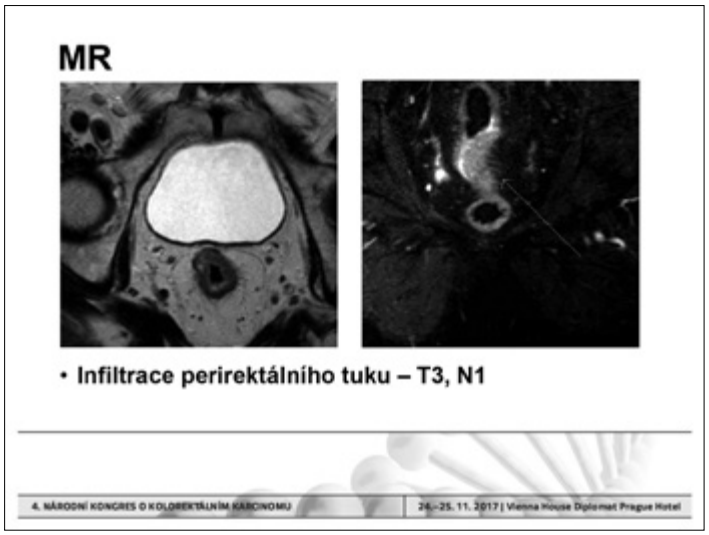
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

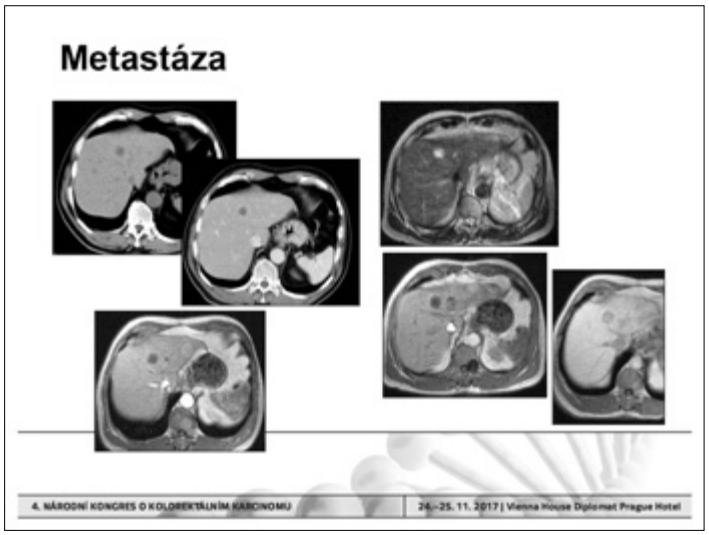


4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

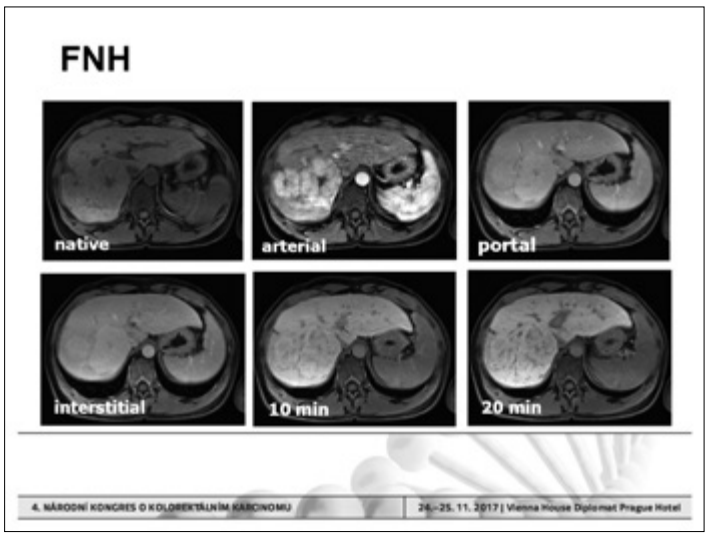
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

MR

- Vždy by se měl dělat staging pomocí MRI, pokud není kontraindikace

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Speciální postupy

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

DWI – diffusion-weighted imaging

DWI měříme protony (Brownův pohyb) : 5-20μm/obraz

- Měření ADC (apparent diffusion coeficient) = kvantifikace diffuze ve tkáni [cm2/s]

Diffuse je sensitivní na:

Obsah vody

- ADC stoupá s proton densitou

Podíl vody

- Intracelulární vody je „pomalá"

Nízká celularity – vysoká diffuzivita

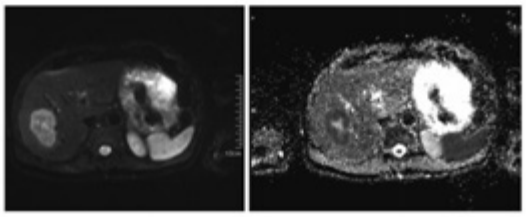
Vysoká celularity – nízká diffuzivita

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

DWI

- Přidatný magnetický gradient - „B hodnoty" [s/mm2]
- Aparentní difusní koeficient (ADC) [mm2/s] → ADC mapy - minimálně 2 měření s různou B hodnotou

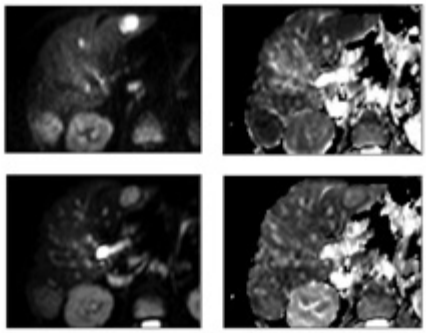


1. Padhani A. Diffusion Magnetic Resonance Imaging in Cancer Patient Management. Seminars in Radiation Oncology. 2011;21(2):119-140

2. Heijmen L. Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. European Radiology. 2013; 23:748–756

Pozn.

- PŘED
- PO

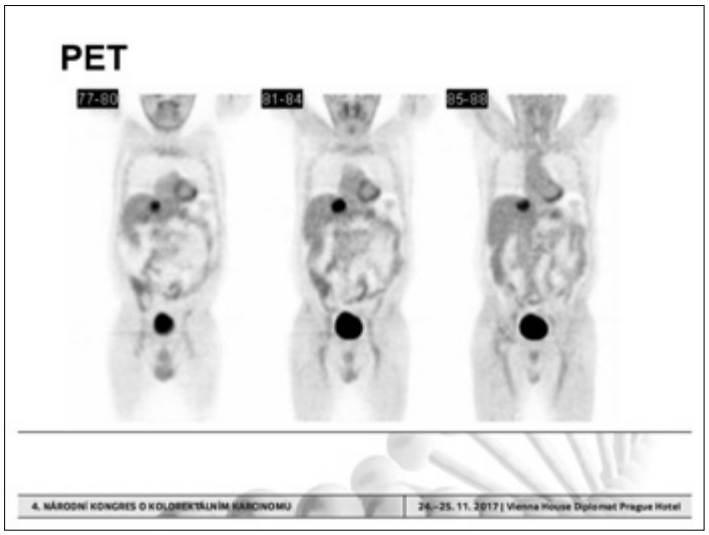


	Před	Po	Rozdíl
ADC [$\mu m^2 \times s$]	1,13	1,54	+36%

Pozn.

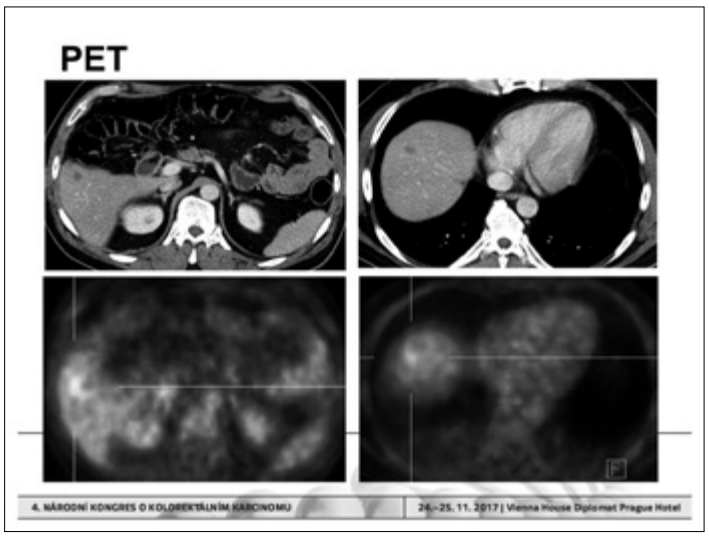
PET + CT x MR

Pozn.



Pozn.

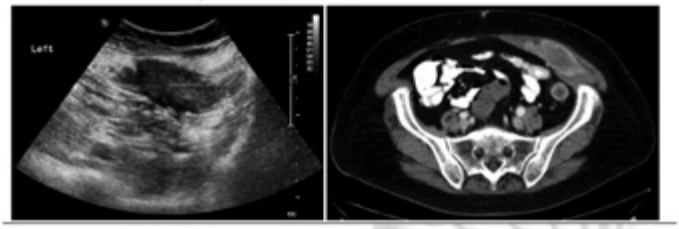
Pozn.



Pozn.

Kazuistika 1

- žena, 67 let, CT 9/2017, bolesti břicha
- patol. infiltrát v břišní stěně v levém hypogastriu (UZ, CT)
- biopsie: středně diferencovaný adenokarcinom, v.s. kolorektální či pankreatobiliární



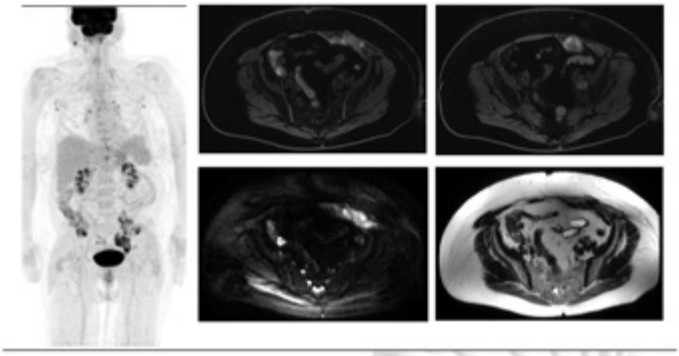
Pozn.

Kazuistika 1

- kolonoskopie IX/2016 negativní
- PETMR 11/2016
- Tumorózní infiltrát v obl. levého hypogastria v podobě metabolicky aktivních zvětšených lymf. uzlin parailicky a infiltrátu břišní stěny přibližně stac. v porovnání s min. CT vyš.
- Metabolicky aktivní ložisko intraluminálně v obl. baze céka.
- Metastáza obratlového těla Th12.
- Drobné metabolicky aktivní ložisko pravé parotidy - v dif.dg. lymf. uzlina ev. i drobná tumorózní léze.
- Vícečetné nezvětšené lymf. uzliny supra-infraklavikulárně a v mediastinu s mírně zvýšenou akumulací radiofarmaka, oboustranně uzliny v axillách již mírně zvětšené, též s lehce vyšší aktivitou, charakterem však neodpovídající malignímu procesu.

Pozn.

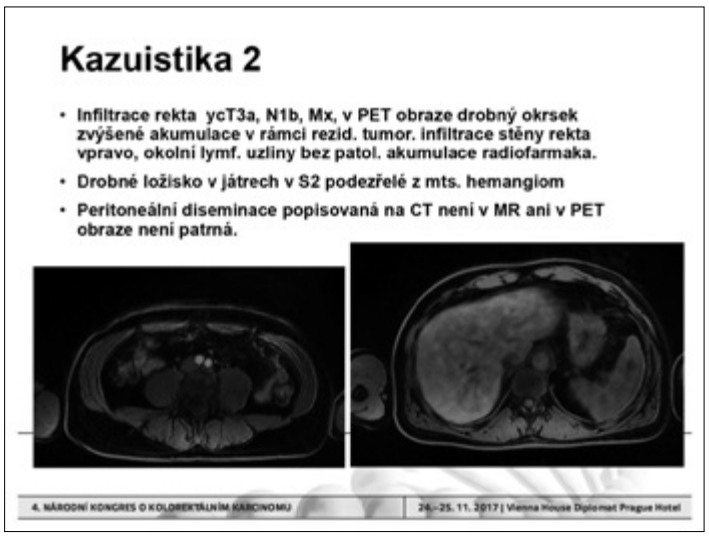
Kazuistika 1



Pozn.

Pozn.

Pozn.



Pozn.

Shrnutí

Pozn.

Sledování

- UZ jater 1x 6 měsíců/2 roky, dále 1x ročně
- CT pánve 1x 6 měsíců/2 roky, dále 1x ročně
- CT břicho + pánev, RTG plic 1x za 2 roky (do 10 let)

- UZ jater 1x 6 měsíců/3 roky, dále 1x ročně 4 a 5 rok
- CT hrudník a břicho 3 roky u nemocných s vysokým rizikem
- Stejné doporučení má NCCN (2008)

Colon cancer: ECMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology 19, 2008

Pozn.

Staging - metody

	Přesnost	Možnosti	„Specifika"
CT	T stage 94 % pokročilý 64 % T2-3	• Vzdálené metastázy • T4 • Lokální šíření	N staging špatný (mesorektum) Nelze hodnotit infiltraci cév Vzdálené metastázy Rychlost, cena, dostupnost Naráz místní i vzdálený staging
TRUS	T stage 90 %	• Lokální šíření	Vždy před MR Detekovat 5 vrstev stěny Super T1-T2
MR	T stage 96 % N stage 78 %	• Lokální šíření	Pokud je proces potenciálně chirurgicky radikálně řešitelný Mezorektální facie
PET		• Vzdálené metastázy	K lokálnímu stagingu nanic

Pozn.

Praktický závěr
• CT stále standard
• Hraniční pacienti dnes PET + CT/MR
• Rektum staging + sledování = MR! (lépe PET-MR
• Nejasný nález – PET + CT/MR
• Mladý pacient – PET-MR
• Přímo volit optimální metodu – nekumulovat/nestřídat metody. Čím začněme, tím pokračovat a sledovat!!!
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Děkuji za pozornost
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Slizničné lézie v patogogenéze kolorektálneho karcinómu

prof. MUDr. Peter Mlkvý, CSc.
GAE oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko

Take home message

1. Klasický model kolorektálnej karcinogenézy postavený na dôkladnej analýze mutácií v jednotlivýcn morfologických štádiách kancerogenézy predstavuje tradičnú cestu vývoja KRK zo sekvencie adenóm-karcinóm, počas obdobia 5–10 rokov.

2. Alternatívny model vývoja KRK zo seratovaných prekurzorov rozlišuje: cestu chromozómovej instability (CIN) reprezentovanou dedičnou formou FAP, mutátorvú cestu s mismach repair (MMR) fenotypom reprezentovanou Lynchovým sydrómom a hypermetylačnú serátovanú cestu promótorových oblastí určitých génov (CIMP+).

3. Bez ohľadu na typ molekulárnej cetsty konečným výsledkom je vždy adenokarcinóm.

4. Proces karcinogenézy KRK u týchto alternatívnych modelov je spravidla kratší ako pri klasickom modeli a u dedičných foriem je nevyhnutná spolupráca s klinickým genetikom.

Spoluautoři: Karol Kajo, Katarína Machálekova
Odelenie klinickej patológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava, Slovensko

Kolorektálny karcinóm (KRK) je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich onkologických ochorení so stále vysokou mortalitou. Incidencia má vzostupný charakter v rozvinutých krajinách, pričom krajiny strednej Európy sa tradične držia na čele rebríčka. Rizikové faktory pre vznik KRK sú enviromentálne a genetické. Z pohľadu ich vzájomného zastúpenia rozlišujeme tri formy výskytu nádorov kolorekta:

Sporadická forma predstavuje 70% všetkých KRK, vyskytuje vo veku nad 50 rokov pričom stravovacie zvyklosti a enviromentálne faktory zohrávajú podstatnú úlohu v etiológii ochorenia.

Hereditárna forma, predstavuje 5-7% KRK s jednoznačnou genetickou predispozíciou ako etiologickým faktorom. U väčšiny hereditárnych foriem (hereditárnych syndrómov) poznáme kauzálne mutácie zodpovedných génov a dajú sa rutínne testovať.

Familiárna forma je najmenej objasnenou skupinou KRK. a predstavuje asi 25% všetkých prípadov. V rodinách pacientov s týmto typom KRK zaznamenávame familiárny výskyt, ktorý však nezodpovedá obrazu ani jedného z hereditárnych syndrómov. Členovia týchto rodín majú zvýšené riziko výskytu KRK, ktoré je však nižšie ako pri hereditárnej forme.

Molekulárna patogenéza CRC
KRK je výsledkom progresívnej akumulácie genetických a epigenetických alterácií, vedúcim k transformácii kolonického epitelu na adenokarcinóm. Alterácie môžu byť jednak vrodené (germinatívne mutácie) alebo častejšie získané (somatické mutácie). Tieto mutácie môžu prinášať selektívne rastové zvýhodnenie určitých buniek, ktoré vedie k ich preferenčnej proliferácii. Hovoríme o klonálnej evolúcii nádorových buniek. Monoklonálna teória kolorektálnej kancerogenézy, prvýkrát popísaná v roku 1990 Fearonom a Vogelsteinom, je dnes považovaná za základný predpoklad vývoja aj iných solídnych nádorov. Nádorové tkanivo má teda monoklonálne zloženie buniek, na rozdiel od normálneho kolonického epitelu, ktorý má vždy polyklonálny pôvod.

Kolorektálna tumorigenéza je teda vždy viacstupňovým procesom a má svoje morfologické a aj molekulárne úrovne

A. Morfologická tumorigenéza

1. Sekvencia adenóm-karcinóm (klasická cesta)
Proliferácia a diferenciácia kolonocytov z kmeňových buniek nastáva výlučne v glandulárnych kryptách kolonického epitelu a je ohraničená na dolnú tretinu krýpt. Pri jej dysregulácii proliferačná aktivita migruje smerom nahor, čo vedie spočiatku k tvorbe mikroadenómov a neskôr aj k tvorbe makroskopicky evidentných adenómov. Takto vzniknuté aberantné bunkové línie strácajú schopnosť podriadiť sa normálnemu procesu dozrievania a apoptózy. To napokon vedie k fokálnemu rastu dysplastickej mukózy v ložiskách aberantných krýpt a následnému vývoju invazívneho adenokarcinómu. Celý tento proces prechodu normálnej mukózy na adenóm a neskôr karcinóm je postupný a trvá väčšinou približne 5-10 rokov.

2. Sekvencia hyperplastický/seratovaný polyp-karcinóm (alternatívna cesta)
Seratované lézie predstavujú heterogénnu skupinu polypov širokého morfologického spektra od hyperplastických polypov, cez sesilné seratované polypy / adenómy až po tradičné seratované adenómy a zmiešané polypy. Typickým histologickým znakom všetkých z nich je zúbkovitá štruktúra hypermaturovaného epitelu kolonických krýpt. Niektoré z týchto lézií môžu viesť alternatívnou cestou k vývoju KRK, ktorá existuje popri tradičnej ceste adenóm-karcinóm

B. Molekulárne cesty kolorektálnej tumorigenézy
V súčasnosti sa predpokladá, že existujú prinajmenšom tri molekulárne cesty vedúce, každá iným mechanizmom, k vzniku KRK: 1. supresorová cesta alebo cesta chromozómovej instability (CIN), 2. mutátorová cesta alebo cesta mikrosatelitovej instabiliy (MSI) a 3. epigenetická hypermetylačná cesta (CIMP+).

1. Supresorová cesta – chromozómová instabilita (CIN)
Touto cestou sa vyvíja približne 60-85% KRK z prekurzora adenomatózneho polypu. Trvanie kancerogenézy sa odhaduje na 7-10 rokov. Pravdepodobne najkritickejším génom účinkujúcim už v skorých štádiách kolorektálnej tumorigenézy je APC tumor supresorový gén. Somatické mutácie jeho obidvoch alel sú prítomné u 80 % sporadických KRK a ako samostatná germinatívna mutácia je zodpovedný za FAP, dominantne dedičný hereditárny syndróm vyznačujúci sa tvorbou mnohopočetných kolorektálnych polypov. Ďalším z tumor supresorových génov, ktorého inaktiváciu nachádzame u 75% KRK je gén p53. Ide o najčastejšie mutovaný gén zaznamenaný u ľudských nádorových ochorení. V kolorektálnej kancerogenéze je strata funkcie p53 génu relatívne neskorý zásah. Čím je ochorenie v pokročilejšom štádiu, tým je frekvencia zistených mutácií p53 vyššia. Niektoré štúdie poukazujú, že mutácie p53 zistené u KRK znamenajú jeho celkove horšiu prognózu

2. Mutátorová cesta – mikrosatelitová instabilita (MSI)
Mutátorová cesta, nazývaná tiež MSI cesta, je ďalším molekulárnym mechanizmom vývoja invazívnehob KRK z adenomatózneho polypu. Takto sa vyvíja hereditárna forma KRK asociovaná s Lynchovým syndrómom a tiež asi 15% sporadických KRK. Kľúčovým momentom pri tomto procese kancerogenézy je chybná funkcia DNA mismatch repair (MMR) enzýmu, ktorá je výsledkom vyradenia obidvoch alel jedného z mutátorových génov.V súčasnosti je známych už minimálne sedem takýchto génov: hMSH2, hMLH1, hPMS1a hPMS2, hMSH6, hMLH3 a hMSH3. Germinatívna mutácia MMR génu je kauzálnou mutáciou zisťovanou u väčšiny rodín s Lynchovým syndrómom.

Lynchov syndróm (LS), nazývaný aj hereditárny nepolypózny kolorektálny karcinóm (HNPCC) je najčastejšie sa vyskytujúcou dedičnou príčinou vzniku nádoru hrubého čreva. Tvorí asi 2-3% zo všetkých diagnostikovaných prípadov KRK. Ide o autozómne dedičné ochorenie predisponujúce aj k vzniku iných druhov nádorov, hlavne karcinómu endometria. Medzi identifikovanými mutáciami sú u pacientov s LS najčastejšie zastúpené mutácie MLH1(32%) a MSH2(39%), menej často mutácie MSH6 (15%) a PMS2 (14%). Nález MSI je síce typický pre Lynchov syndróm, avšak nie je špecifický. Asi 15% sporadických KRK vykazuje tiež vysoký stupeň MSI. Tieto nádory sa vyvíjajú odchylnou epigenetickou cestou hypermetylácie promótora MLH1 génu, nazývanou aj CIMP (CpG island methylator phenotype) a sú sprevádzané mutáciami BRAF génu. Nádory tohto typu vyvíjajú rovnaký MSI fenotyp, nespájajú sa však s Lynchovým syndrómom a bývajú označované aj ako Lynch-like KRK. Lynchov syndróm býva často nerozpoznaný, hlavne jeho viac atenuované formy spájajúce sa s mutáciami MSH6 a PMS2 génov. Na identifikáciu rizikových jedincov sú s rôznou senzitivitou a špecificitou využívané známe Amsterdamské kritériá, Bethesda kritériá a rôzne predikčné modely zvažujúce jednak familiárny výskyt a jednak individuálne klinické a histologické znaky.

Na definitívne potvrdenie diagnózy Lynchovho syndrómu je potrebná identifikácia kauzálnej mutácie MMR génu. Testovanie germinatívnych mutácií MMR génov je indikované v týchto prípadoch:
- pacienti s MSI-H nádorom po MSI/IHC skríningu
- ak nie je možné skríningové testovanie nádorového tkaniva a je silné podozrenie na LS (závažná rodinná a/alebo osobná anamnéza)
- prediktívne testovanie pokrvných príbuzných nositeľa známej mutácie MMR génu

3. Hypermetylačný fenotyp (CIMP+) – seratovaná alebo alternatívna cesta
Ukazuje sa že do 30% zhubných nádorov kolorekta vzniká alternatívnou cestou. Proces tumorigenézy sa v tomto prípade vyvíja na podklade epigenetickej alterácie (DNA hypermetylácia promótora), čo môže viesť k poruche génovej expresie určitých génov. Hypermetylácia postihuje najčastejšie CpG dinukleotidy, nazývané aj CpG ostrovčeky, promótorovej oblasti určitých citlivých génov. Tento typ tumorov sa označuje ako CIMP+ (CpG island methylator phenotype) a najčastejšie býva sprevádzaný iniciálnou mutáciou BRAF onkogénu. Predovšetkým veľké polypy s pravostrannou lokalizáciou bývajú BRAF pozitívne, kým menšie polypy s prevažne s ľavostrannou lokalizáciou môžu byť asociované aj s K-ras mutáciou. KRK vykazujúce CIMP+ majú prítomnosť BRAF alebo K-ras mutácie zistenú v 90%.

Seratovaný polypózny syndróm (SPS)
SPS, známy aj ako hyperplastický polypózny syndróm, je zriedkavá klinická jednotka charakterizovaná tvorbou mnohopočetných seratovaných polypov a zvýšeným rizikom vzniku KRK.

Podľa WHO na diagnózu SPS musí pacient spĺňať niektoré z troch kritérií:
1. viac ako 5 seratovaných polypov proximálne od sigmy, z toho minimálne dva >10mm
2. akýhokoľvek počet seratovaných polypov proximálne od sigmy a príbuzný I.st s SPS
3. viac ako 20 seratovaných polypov akejkoľvek veľkosti v celom kolorekte

Polypy u SPS bývajú vo väčšine prípadov veľké, ploché, proximálne lokalizované a často zle rozpoznateľné pri kolonoskopickom vyšetrení. Až 90% pacientov s SPS má okrem seratovaných lézií zistenú prítomnosť aj tradičných adenómov, čo sa považuje za súčasť klinického obrazu. Priemerný vek manifestácie polypózy je 55 rokov, pričom familiárny výskyt je zaznamenaný až do 59% prípadov. U SPS sa uvažuje o monogénovej etiológii, kauzálna mutácia však doteraz zistená nebola. SPS tak ostáva jediným dedičným polypóznym syndrómom bez známej kauzálnej genetickej alterácie. Molekulárne štúdie dokazujú u týchto pacientov vysokú hladinu atypickej hypermetylácie rôznych génov (CIMP+) v kolorektálnych karcinómoch ale aj polypoch. Vysoký stupeň DNA metylácie bol zistený dokonca aj v zdravej. Pacienti s klinickým nálezom spĺňajúcim kritériá SPS majú 5-násobne vyššie riziko vývoja KRK ako je bežne v populácii a doporučuje sa u nich každoročná kolonoskopia. Tá sa doporučuje aj u ich provostupňových príbuzných od veku 40 rokov v 5-ročných intervaloch do objavenia sa polypov.

Frekvencia doporučeného kolonoskopického sledovania pacientov s menším počtom seratovaných lézií sa odvíja od lokalizácie, veľkosti, počtu a histologického typu zistených lézií v intervaloch od 1x ročne do 1x za 10 rokov.

Literatura

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-767
2. Zauber AG, Winawer SJ, O´BrienMJ et al.Colonoscopic polypctomy and long term prevention of colorectal cancer deaths. N Engl J med.2012;366-387
3. Russo A, Bazan V, Iacopetta B et al. The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of the p53 mutation. J Clin Oncol 2005; 23:7518
4. Morán A et al. Differential colorectal carcinogenesis: molecular basis and clinical
5. Křepelová A, Pavlíková K, Plevová P. Diagnostika Lynchova syndromu- nové geny a metody. Klin Onkol 2006; 19(Suppl):76-81
6. Palomaki GE, McClain MR, Melilo S et al. EGAPP supplementary evidence rewiew: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. Genet Med 2009; 11:42
7. Kempers MJ, Kuiper RP, Ockeloen CW et al. Risk of colorectal and endometrial cancer in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study. Lancet Oncol
8. Goodenberg M, Lindor NM. Lynch syndrome and MYH-associated polyposis: review and testing strategy. J Clin Gastroenterol 2011; 45:488
9. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodríguez-Soler M et al. Serrated polyposis syndrome: Molecular, pathological and clinical aspects. World J Gastroenterol 2012; 18(20):2452-2461
10. Guarinos C, Sánchez-Fortún C, Rodriguez-Soler M et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11:705
11. Leggett B, Whitehall V. Role of serraded pathway in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology 2010; 138:2088
12. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA et al. Serrated lesions of colorectum: review and recommendations from an expert panel. Amer J Gastroenterol 2012; 107(9): 1315-1330

Endoskopická léčba

prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
Vítkovická nemocnice, Ostrava
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Lékařská fakulta OU v Ostravě

Take home message

1. K endoskopické léčbě indikujeme karcinomy s „ nulovým “ rizikem metastázování do lymfatických uzlin
2. Karcinomy velikosti do 20mm s negativním příznakem non-liftingu odstraníme en bloc metodou EMR
3. Karcinomy větší 20mm odstraníme metodou ESD
4. Chirurgická léčba zůstává metodou volby pro endoskopicky neřešitelné karcinomy a endoskopicky odstraněné vysocerizikové léze

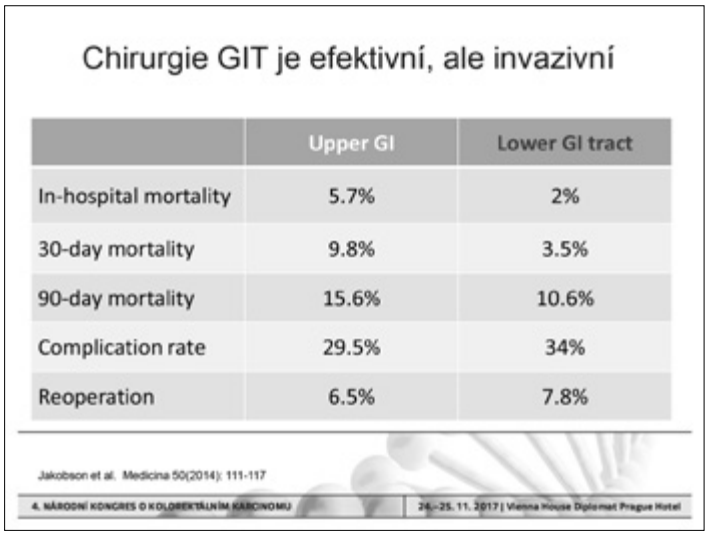
Spoluautoři: Petr Fojtík[1], Přemysl Falt[1,2,3]
[1]Vítkovická nemocnice a.s, Ostrava Vítkovice; [2]Lékařská fakulta UK v Hradci Králové; [3]Lékařská fakulta OU, Ostrava

Premaligní léze a karcinomy se zanedbatelným metastatickým potenciálem je výhodné léčit endoskopickou resekcí, která poskytuje nemocnému stejný onkologický výsledek jako chirurgická resekce, ale nevystavuje jej rizikům chirurgického zákroku. 1. Endoskopická mukózní resekce (EMR): Je endoskopická technika k snesení povrchové neoplastické léze trávicí trubice diatermickou kličkou. Menší léze (≤ 20mm) resekujeme en bloc, větší piecemeal. V kolon a rektu používáme prakticky výhradně techniku „lift and cut", kterou popsali Tada a Karita v roce 1991. Po injekci fyziologického nebo jiného vhodného roztoku do submukózy pod lézi dosáhneme elevace (liftingu) léze. Následuje resekce vytvořeného pseudopolypu kličkou. Časnými komplikacemi EMR jsou krvácení, perforace a syndrom koagulovaného střeva. Pozdní komplikací je vznik lokální reziduální nebo rekurentní neoplázie, které se vyskytují především po piecemeal resekcích. Naprostou většinu komplikací lze zvládnou konzervativně a endoskopicky. 2.Endoskopická submukózní disekce(ESD: Je endoskopická technika k snesení povrchové neoplastické léze některým ze speciálních diatermických nožů, jako jsou IT-knife, flex-knife, dual-knife, hook-knife a další. Je využívána v případech lézí vyžadujících en bloc resekci, kterou vzhledem k velikosti a charakteru léze nelze provést metodou EMR. ESD provádíme v 5 navazujících krocích. (1.) Označení okraje léze (2.) submukózní injekce, (3.) cirkulární incize, (4.) submukózní disekce, (5.) vybavení a fixace resekátu. Časné komplikace ESD jsou perforace a krvácení. Výskyt lokální reziduální nebo rekurentní neoplázie je zanedbatelně nízký, což považujeme za hlavní výhodu ESD ve srovnání s piecemeal EMR. Nevýhodou ESD je délka výkonu v řádu desítek minut až několika hodin a vysoké riziko perforace. 3. Endoskopická transmurální (full-thickness) resekce (EFTR): V případech, kdy metody EMR/ESD nelze použít pro nepřítomnost liftingu léze lze ve vybraných případech provést transmurální endoskopickou resekci. Stěnu trávicí trubice v místě léze vtáhneme kleštěmi do over-the-scope klipu a po jeho uzavření ji resekujeme kličkou. Tato metoda je nová a vyžaduje ověření ve studiích. Léčba kolorektálního karcinomu je multidisciplinární, založená na konsenzu mezioborové onkologické komise.

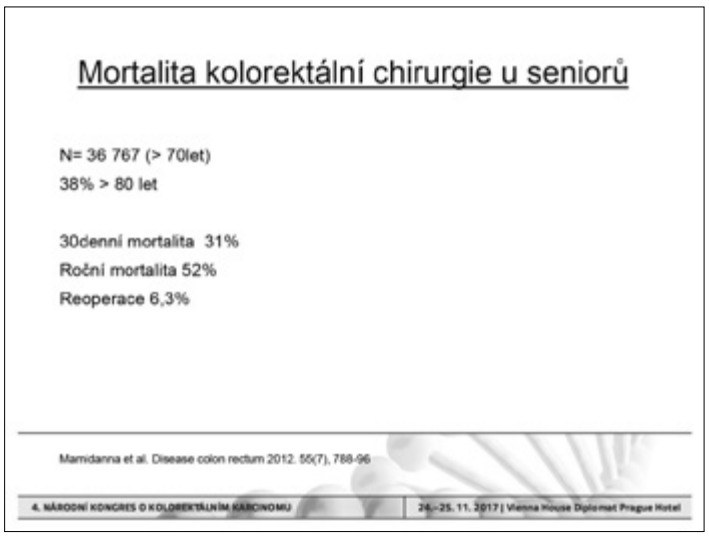
Literatura

1. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. Int J Clinical Oncol. 2012, 17(1), 1-29.
2. NAKAJIMA T, TANAKA, S, SAITO, Y. et al. Prospective multicenter study on endoscopic treatment of large early colorectal neoplasia conducted by colorectal endoscopic resection standardiazation implamantation working group of japanese society for cancer of the colon and rectum. Endoscopy. 2011, (43)S1, A1.
3. REPICI, A. HASSAN, C, DE PAULA PESSOA, D. et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. Endoscopy. 2012, 44(2), 137-50.
4. IKEMATSU, H, YODA, Y, MATSUDA, T. et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. Gastroenterology. 2013, 144(3), 551-9.
5. WILLIAMS, J.G, PULLAN, R.D, HILL, J. et al. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. Colorectal Dis. 2013, 15 (Suppl 2), 1-38.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Riziko lymfatických metastáz kolorektálního karcinomu (T1)

Nízké (low-risk)
Negativní vertikální resekční linie
Hloubka submukózní invaze ≤ 1000 um
Grading G1/2
Nepřítomnost vaskulární nebo lymf.invaze
Nepřítomnost buddingu 2. nebo 3. stupně

Vysoké (high-risk)
Pozitivita kteréhokoli z těchto kritérií

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Mortalita submukózně invadujících low-risk a high-risk kolorektálních karcinomů

	LOW-RISK SM-CRC		HIGH-RISK SM-CRC	
	Without Surgery (N=120)	With aditional surgery (N=6)	Without surgery (N=106)	With aditional surgery (N=196)
Rekurence, n(%)	1(0.8%)	0	7(6.6)	7(3.6)
Local rekurence	0	0	5	1
Dist.metastasis	1	0	2	6
5yr reccurence free survival	98%	100%	89%	97%
5yr overall survival	94%	100%	98%	99%

Saito Y, UEGW, Vienna 2016

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

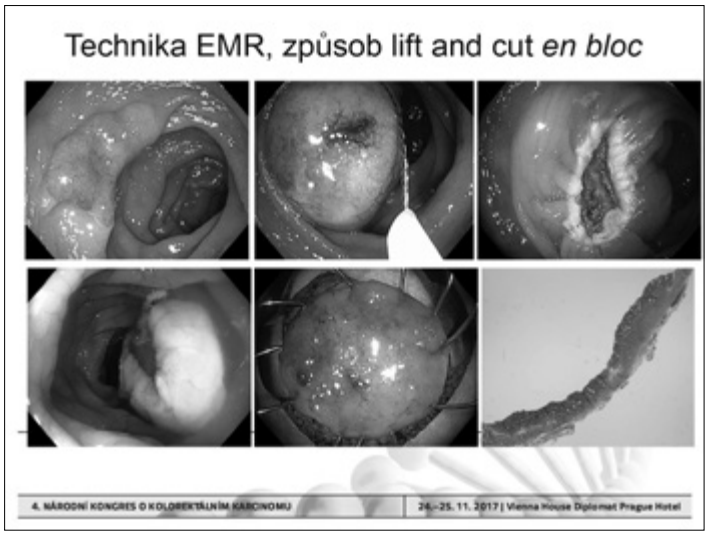
Endoskopická slizniční resekce (EMR)

je endoskopická technika k snesení povrchové neoplastické léze trávicí trubice diatermickou kličkou. Léze ≤ 20mm resekujeme *en bloc*, > 20mm *piecemeal*.

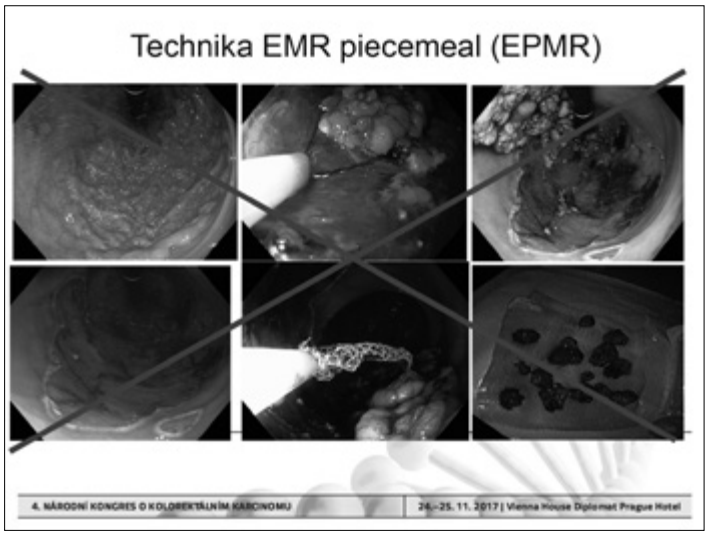
Cílem EMR je odstranění léze a staging.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

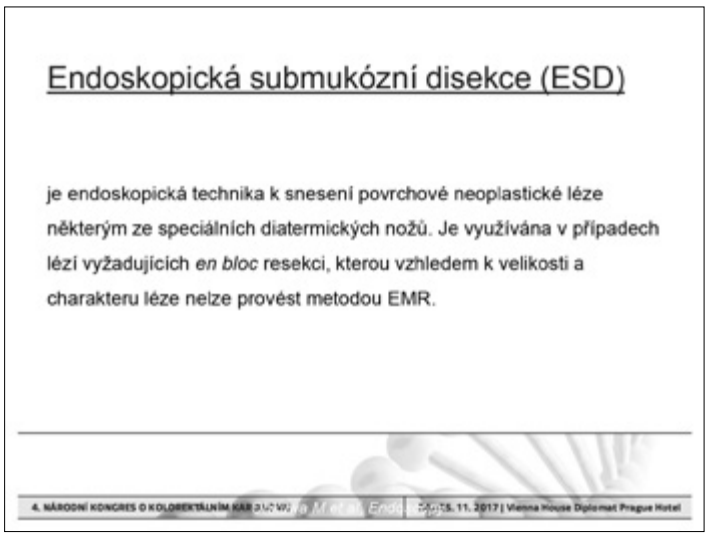
Pozn.



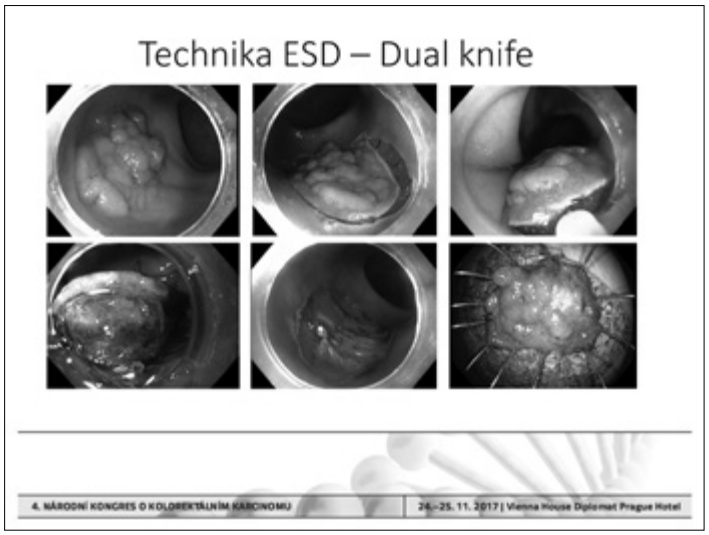
Pozn.



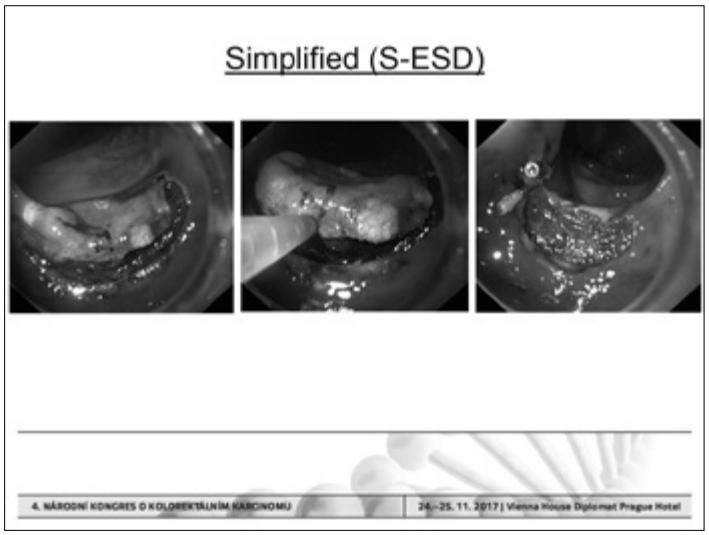
Pozn.



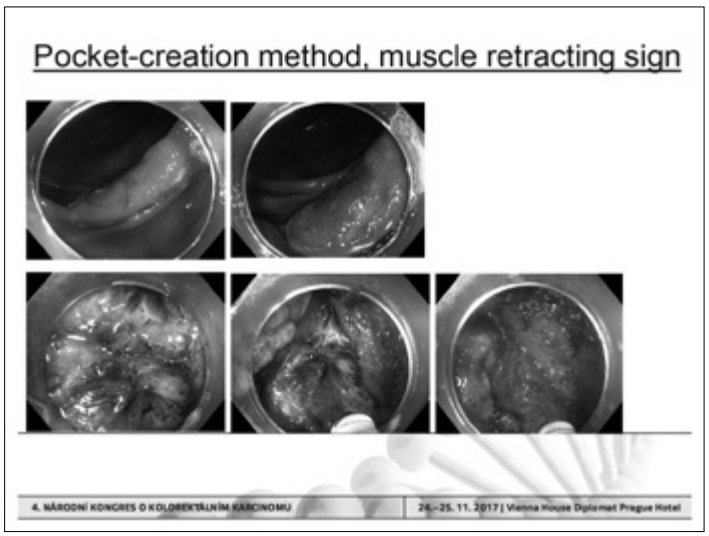
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Indikace k ESD v kolon a rektu

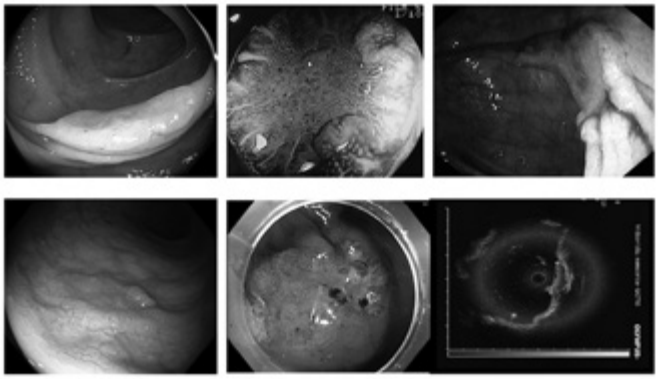
1. Léze vyžadující *en bloc* resekci, které je obtížné odstranit EMR (≥ 20mm)
   - LST-NG (zejména pseudodepressed type)
   - pit pattern Vi
   - SM1 karcinomy
   - vpáčené léze (0-IIc), LST –GM (≥40mm)
2. Fibróza (non lifting)
3. Sporadické léze v zánětlivém terénu (Ulcerózní kolitida)
4. Lokální reziduální neoplázie

Tanaka S et al. J Gastroenterol 2008; 43:641-651

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

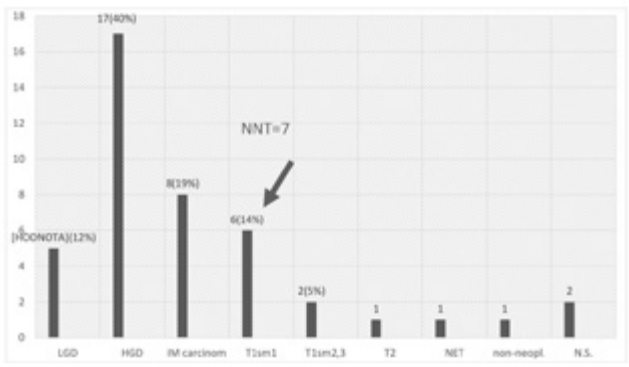
Pozn.

Podezření na invazivní karcinom



Pozn.

Výsledky kolorektální ESD



Urban O. et al, UEGW Barcelona, 2015

Pozn.

Výsledky ESD v kolon a rektu

Japan
2002-2012, 1143 lesions
En bloc 99.3% R0 97.8% Perf. 1.5%

France
2010-2012, 45 lesions (all rectal)
En bloc 64%, R0 53 %, Perf. 18%

Czech Republic
2011-2014, 43 lesions (post EMR recurrence 9)
En bloc 69.8 %, R0 55.8%, Perf. 12%

Toyonaga T et al, Clinic Endosc 2012 , Rahmi G et al, Endoscopy 2014,
Urban O et al, UEGW 2015 abstrakt

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Výsledky EMR vs. ESD

Rektum, retrospetkivní

	EMR (n=30)	ESD (n=27)	p
Velikost > 20mm	25/5	20/7	0,260
Velikost > 30mm	17/13	23/4	0,849
En bloc	2/28	21/6	< 0,005
Adenokarcinom (SM)	2/28	5/22	0,238
Perforace	0/30	3/24	0,099
LRN	9/13*	2/21*	0,017

Vítkovická nemocnice, nepublikovaná data

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Nepolypoidní HGD a T1 karcinomy rekta

ESD vs TEM (1 centrum, retrospektivní analýza)

	ESD	TEM	p
n	30	33	
En-bloc	97%	100%	0,476
R0	97%	97%	1,0
Operační čas (průměr, min)	84	116	0,0023
Hospitalizace (průměr, dny)	4	7	< 0,001
Lokální rekurence	0	0	

Park SU, Endoscopy 2012;44: 1031-6

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Časný kolorektální karcinom

ESD vs. LAS, 1centrum, retrospektivní analýza

	ESD	LAC	
n	297	292	
Rektosigmoid	112	49	
Kurativní resekce	80%	100%	NS
Čas (průměr,min)	106	206	p< 0,001
Komplikace	6,4%	13,6%	NS
Hospitalizace (dny)	4	13	p< 0,001
Stomie u ca rekta	0	93%	

Kiryama S, Endoscopy 2012; 44:1024-30

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kolorektální ESD: Co je potřeba zvážit ?

EMR je efektivní pro většinu lézí < 20mm

LST-GH jakékoli velikosti má prakticky nulové riziko sm invaze

Lokální reziduální / rekurentní neoplázii lze endoskopicky vyřešit v 91% v průběhu 1 endoskopie

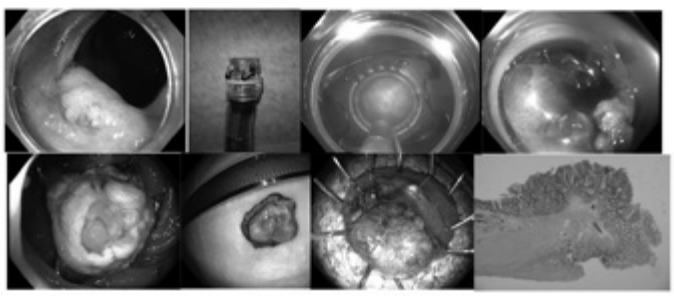
Kolorektální chirurgie je méně invazivní, má lepší funkční výsledky než chirurugie horního GITu

ESD karcinomu rekta je technicky méně náročná, biologicky jsou rektální karcinomy horší (vs. kolon)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoskopická transmurální resekce



Falt P, Urban O et al. Gastroenterologie a hepatologie 2016, 75(5), 398-401

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoscopic Full- thickness Resection (EFTR)

Wall resect study (n=79)

Adenoma with non-lifting (53%)
T1 ca(14%)
Adenoma involving apendix (19%)
Submucosal tumor (12%)

Technical success (en bloc) 86%, (R0) 78%
Procedure time 11 (1-90min)
Adverse event 5,1%
Residual adenoma after 3month (n=15) 0%

Schmidt T at al. OP054-LB3, UEGW 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Výsledky léčby EFTR

Vítkovická nemocnice a.s.

- 10 pacientů
- 6 x LRN, 3x karcinom, 1x NET
- Kurativní 9/10 (90%)
- Mortalita 0, Krvácení 0, Perforace 0

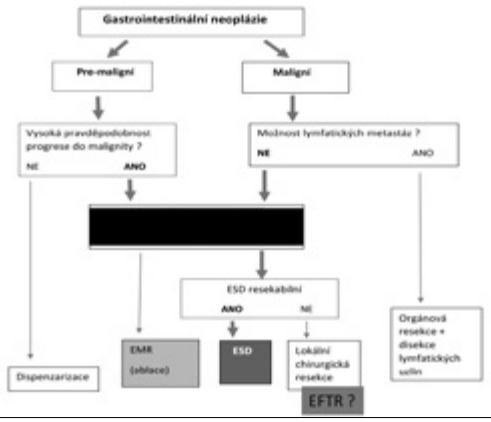
Problémy:
- Obtížné zavedení
- Nevtažení léze v rektu do capu
- Nelze pro léze ≥ 25mm

Falt P, Urban O et al. Nepublikovaná data
Falt P, Urban O et al. Chirurgické rozhledy, in press

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Postavení EMR, ESD a EFTR léčbě neoplázií GIT



Pozn.

Závěry

K endoskopické léčbě indikujeme kolorektální karcinomy s „ nulovým " rizikem metastázování do lymfatických uzlin

Karcinomy velikosti do 20mm s negativním příznakem non-liftingu odstraníme *en bloc* metodou EMR

Karcinomy větší 20mm odstraníme metodou ESD

Novinkou je endoskopická full-thickness resekce

Chirurgie zůstává metodou poslední volby, má být využita až po konzultaci endoskopisty s velkou zkušeností s endoskopickou resekcí

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Pozn.

Chirurgická léčba

prof. MUDr. Jiří Hoch, CSc.
Chirurgická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Take home message

1. Předpokladem kompletního odstranění nádoru je přesná předléčebná diagnostika
2. Operace záleží na lokalizaci a na rozsahu nádorového postižení
3. Zásadní význam pro onkologickou radikalitu má odstranění přiléhajícího mezokola/mezorekta se spádovou lymfatickou oblastí
4. Onkologickými kriterii radikality operace jsou proximální, distální a cirkumferenční okraj resekátu a úplnost excize mezorekta

Základní, nezastupitelnou a **kuratívní modalitou onkoterapie** karcinomu tlustého střeva a konečníku **zůstává chirurgická léčba**, spočívající v operačním odstranění střeva s nádorem včetně spádové lymfatické oblasti. Výjimkou jsou jen léze, které lze léčit endoskopickými technikami. Dlouhodobý výsledek závisí jednak na léčbě nádoru v co nejčasnějším stádiu, jednak na jeho kompletním odstranění. Chirurgická léčba kolorektálního karcinomu je rámcově indikována u všech nádorů I. – III. stadia, ve IV. stadiu selektivně, v každém případě tehdy, působí-li nádor obstrukci nebo je příčinou komplikace.

Předpokladem kompletního odstranění nádoru je co nejpřesnější **předléčebná diagnostika**, vyjádřená nejen cTcNcM, ale také znalostí CT/MRI zobrazovacího anatomicko-topografického nálezu. Požadavky na předléčebnou diagnostiku před léčbou karcinomu tlustého střeva a karcinomu konečníku se liší. Shodují se v CT vyšetření k diagnostice/vyloučení vzdálených jaterních nebo plicních metastáz a břišního uzlinového postižení, liší při karcinomu rekta. Tehdy je dalším vyšetřením MRI rekta, resp. pánve, umožňující přesně hodnotit míru penetrace nádoru vrstvami stěny, postižení uzlin a vztah patologického postižení k mezorektální fascii. Její postižení nebo riziko postižení, vyplývající ze vzdálenosti novotvaru od fascie, se označuje jako mrf- nebo mrf+ (1). Mrf je tak dalším parametrem k volbě postupu multimodální léčby při karcinomu rekta a časování operace. Standardními vyšetřeními jsou endoskopie, biopsie a při karcinomu rekta endosonografie. Předléčebný staging spolu s lokalizací nádoru je při karcinomu kolon nezbytný k volbě onkologicky optimálního výkonu, při karcinomu rekta také nepodkročitelným požadavkem k rozhodnutí o užití léčebných modalit a jejich časování (2,3).

Operace záleží na lokalizaci a na rozsahu nádorového postižení. Podle rozsahu nejmenším a při nádorech T1 dostatečně radikálním výkonem je **radikální excize.** Je nezbytné odstranit celou lézi a histologicky ověřit, že odstranění včetně spodiny bylo úplné. Základním operačním výkonem při T2 a **T3 nádorech tračníku** je **segmentární resekce** s odstraněním úseku střeva s nádorem a s mezokolem v rozsahu spádové lymfatické oblasti. Při duplicitě nádoru na střevě je indikována subtotální **kolektomie.** Rozsah operace T4 nádorů se liší dle nálezu od segmentární resekce po multiviscerální resekci při prorůstání nádoru do přilehlých orgánů a tkání. **Kriteriem dostatečnosti rozsahu resekce** střeva je absence nádoru v orální i aborální resekční linii, respektující bezpečnostní vzdálenost od nádoru (4,5). Zásadní význam pro onkologickou radikalitu, pro přesnou klasifikaci onemocnění, pro rozhodnutí o případné adjuvantní terapii a pro odhad prognózy má odstranění **přiléhajícího** mezokola se spádovou lymfatickou oblastí, resp. **kompletní excize mezokola – CME**. Tento výkon umožňuje odstranit celý lymfatický kompartment a zajistit nepostižené cirkumferenční okraje (6). Základními **operačními výkony při karcinomu rekta jsou resekce a abdominoperineální amputace/exstirpace.** Součástí obou výkonů je anologicky jako při operacích tračníku **odstranění mezorekta, TME** (7). Onkologickými kriterii radikality operace jsou proximální, distální a cirkumferenční okraj resekátu bez nádoru a úplnost excize mezorekta (8). **Novými alternativami** jsou resekce rekta metodou TAMIS, spočívající v kombinovaném abdominálním a transanálním přístupu, a extenzívní exstirpace rekta, ELAPE („Extra-levator abdomino-perineal exstirpation") s odstraněním perirektálního prostoru současně s levátory anu. Jiné výkony na rektu, např. intersfinkterické resekce, nepatří mezi standardní operace při karcinomu rekta. Aktuálním problémem je **volba postupu, resp. operace při dosažení úplné klinické odpovědi** na neodjuvantní léčbu karcinomu rekta. Možnosti zahrnují jen sledování („watch and wait") (9), terčovou excizi místa původního nádoru, lokální excizi nebo výkony v rozsahu operací, které by byly provedeny bez klinické odpovědi. S výjimkou posledně zmíněných operací jsou všechny předchozí postupy ve fázi studií bez opory doporučených postupů. Nízké a velmi nízké resekce rekta a neoadjuvantní terapie zvyšují riziko pooperačních anastomotických komplikací. Proto jsou častou součástí resekcí **protektívní stomie**, nejčastěji ileostomie, které se ruší po zhojení operací ve druhé době.

Kriteriem onkochirurgické kvality je histopatologické vyšetření resekátu s potvrzením, že všechny resekční okraje jsou prosty nádoru, nebyla ohrožena nejmenší bezpečná vzdálenost okrajů od nádoru a byl cele odstraněn celý kompartment mezokola nebo mezorekta. To vše platí bez výhrad pro operace vedené laparotomií, laparoskopií nebo roboticky.

Literatura

1. Taylor, F.G. s spol.: For the MERCURY study group et al.: Preoperative high resolution magnetic resonance imaging can identifity good prognosis stage I, II, and III restal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, european study that recruited consecutive patients with rectal cancer. Ann Surg 2011; 253(4), s.711-719
2. Frasson, M. a spol..: Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. Cancer 2011;117:3118-3125. DOI: 10.1002/cncr.25866
3. Sanghera, P. a spol.: Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: An Updated Analysis of Factors Affecting Pathological Response, Clin Oncol 2008; Vol 20, 2, March 2008, s. 176-183. https://doi.org/10.1016/j.clon.2007.11.013
4. West, N.P. a spol.: Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. Lancet Oncol 2008 9, 857-865. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70181-5
5. Bokey, E.L. a spol.: Surgical Technique and Survival in Patients Having a Curative Resection for Colon Cancer. Dis Colon Rectum, 2003, Vol. 46, 7, s. 860–866
6. Hohenberger, W., Weber, K., Matzel, K. a spol.: Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome. Colorectal Dis., 2009, doi:10.111/j.1463-1318.2008.01735.x
7. Heald, R.J., Husband, E.M., Ryall, R.D.: The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69 (10), s. 613 – 616
8. Nagtegaal, I.D. Quirke, P.: What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008, 26, s. 303–312.
9. Habr-Gamma, A. s spol.: Local Recurrence After Complete Clinical Response and Watch and Wait in Rectal Cancer After Neoadjuvant Chemoradiation: Impact of Salvage Therapy on Local Disease Control. Int J Radiat Oncol, March 15, 2014, Volume 88, Issue 4, s. *822–828*. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.012

Onkologická léčba kolorektálního karcinomu

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Take home message

1. Studie IDEA: Adjuvantní léčba III. klinického stadia CRC colon:
   - Tříměsíční režim s oxaliplatinou, preferovat režim CAPOX
   - Prodloužení na 6 měsíců zvážit u CRC pT4 a/nebo pN2
   - Zkrácení adjuvance neplatí pro ca rekta a režimy bez oxaliplatiny
   - Při plánování léčby metastatického kolorektálního karcinomu nutné brát v **úvahu cíle léčby, molekulární prediktivní faktory,** prognostické faktory

2. Význam stranové lokalizace primárního nádoru CRC: malá účinnost inhibitorů EGFR u nádorů v pravé části a vysoká u nádorů levé části tlustého střeva.

3. Význam stranové lokalizace primárního nádoru CRC: malá účinnost inhibitorů EGFR u nádorů v pravé části a vysoká u nádorů levé části tlustého střeva.

Pojem onkologická léčba je vnímán různým způsobem. Pohledem klinického onkologa je každá léčebná modalita terapie onkologického onemocnění součástí komplexní onkologické léčby. Pohledem většiny chirurgů je obvykle onkologická léčba chápána jako protinádorová farmakoterapie, případně i s radioterapií.

Vlastní protinádorovou farmakoterapii terapii kolorektálního karcinomu můžeme rozdělit na adjuvantní léčbu časných stadií (II. a III. klinické stadium) a převážně paliativní terapii IV. klinického stadia.

Adjuvantní léčba
V adjuvantní indikaci se používá režim 5- fluorouracil/leukovorin preferovaně v kontinuálním podání nebo alternativně perorální kapecitabin. Ve III. klinickém stadiu jsou to režimy s oxaliplatinou FOLFOX nebo CAPOX(=XELOX). Podle studie IDEA, která byla prezentována na kongresu ASCO 2017 se stává standardním režimem pro většinu pacientů III. klinického stadia tříměsíční adjuvantní chemoterapie CAPOX, případně FOLFOX, pouze rizikovým pacientům pT4 nebo pN2 lze nabídnou adjuvanci oxaliplatinovým režimem trvající 6 měsíců. Tříměsíční adjuvance oxaliplatinovým režimem má obdobnou účinnost jako šestiměsíční podání, je ale významně redukována toxicita léčby. Zkrácení doby adjuvantní chemoterapie se týká pouze nádorů tračníku III. klinického stadia a ne nádorů rekta a pouze režimů s oxaliplatinou a ne režimů bez oxaliplatiny.

Léčba metastatického onemocnění
Hlavním nositelem protinádorového *účinku systémové léčby* mCRC *má chemoterapie,* srovnatelnou účinnost mají kontinuální režimy na bázi oxaliplatiny (FOLFOX nebo CAPOX) a irinotekanu (FOLFIRI). C*ílená léčba účinnost* chemoterapie zvyšuje. Samotná cílená léčba (inhibitory EGFR, regorafenib) se používá v pozdějších liniích, ale její přínos je pak menší. Monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab se používá v kombinaci s všemi obvyklými režimy chemoterapie. Předpokladem pro stanovení plánu systémové léčby je dobrá diagnostika, která zahrnuje také vyšetření molekulárních prediktivních a prognostických parametrů v nádorové tkáni. Základním biomarkerem mCRC je mutační stav onkogenů *RAS*, který má negativní prediktivní význam pro účinnost inhibitorů EGFR. Vyšetření stavu *RAS* by mělo proběhnout u všech pacientů v době stanovení diagnózy mCRC a je zcela nezbytné před podáním inhibitoru EGFR, tj cetuximabu nebo panitumumabu.

Analýzou velkých randomizovaných studií byl prokázán silný prognostický a také prediktivní význam lokalizace primárního nádoru v pravé nebo levé části tračníku. Hranice mezi pravou a levou částí tračníku je v oblasti distální třetiny příčného tračníku. Nádory v pravé části mají prognózu výrazně horší. Účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů v pravé části tračníku (bez mutace RAS) u většiny pacientů malá, mírně zvyšují celkovou léčebnou odpověď. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší. Léčba režimem FOLFOX by měla být přerušena po 8 cyklech, v případě režimu CAPOX po 6 cyklech a následovat by měla udržovací terapie fluoropyrimidinem a bevacizumabem, pokud byl do léčby zařazen. Důvodem pro přerušení oxaliplatiny po 4 měsících je riziko periferní senzorické neuropatie. Udržovací léčba prodlužuje přežití bez progrese (PFS), při nízké toxicitě léčby. Při progresi na udržovací terapii se lze vrátit k původnímu indukčnímu režimu, pokud nepřetrvává významná toxicita.

V případě technicky resekabilních metastáz je možná jak primární chirurgická léčba, tak perioperační chemoterapie (3 měsíce chemoterapie před a 3 měsíce po operaci). Preferovanými režimy jsou FOLFOX nebo CAPOX.

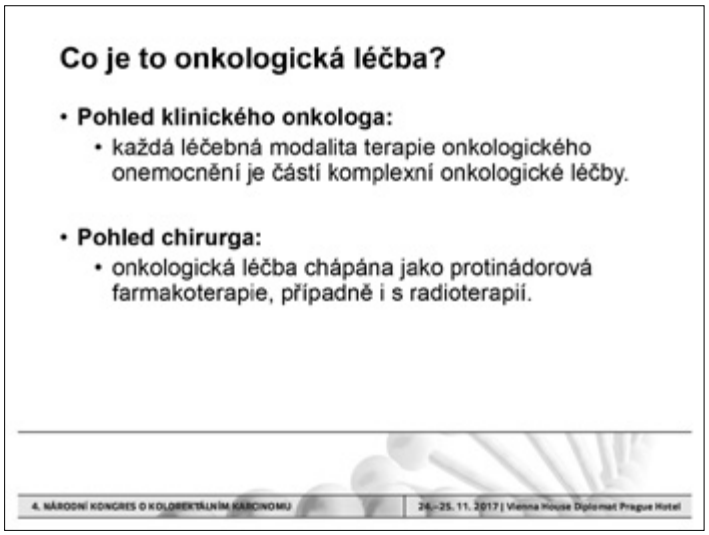
Vysoce intenzivní režim FOLFOXIRI v kterém je kombinována oxaliplatina, irinotekan a 5- fluorouracil leze podat samotný nebo v kombinaci s bevacizumabem. Tento režim je vhodný především pro nádory s agresivním průběhem při rozsáhlejším postižení u pacientů v dobrém klinickém stavu. Příkladem může být pacient s metastázami v játrech a v retroperitoneu s primárním nádorem v pravé části střeva a mutací BRAF.

Další linii léčby je možné plánovat u pacientů v dobrém výkonnostním stavu. Po progresi se mění režim chemoterapie. Efektivitu léčby zvyšuje přidání antiangiogenní cílené léčby. Bevacizumab lze ponechat po první progresi také v druhé linii, nebo nasadit, pokud zatím do léčby zařazen nebyl. Aflibercept lze podat v kombinaci s FOLFIRI u pacientů předléčených režimem s oxaliplatinou a obdobnou indikaci má také ramucirumab. Inhibitory EGFR lze podat v kombinaci s FOLFIRI, ale jejich relativní přínos je obdobný jako při použití v dalších liniích léčby. Pokud nebyly doposud použity, lze po selhání chemoterapie na bazi oxaliplatiny a irinotekanu u nádorů bez mutace RAS podat s obdobnou účinností inhibitory EGFR v monoterapii. Kombinace cetuximabu s irinotekanem je účinnější než cetuximab samotný u pacientů s progresí na irinotekanu. V případě progrese na jednom inhibitoru EGFR není indikováno podání druhého.

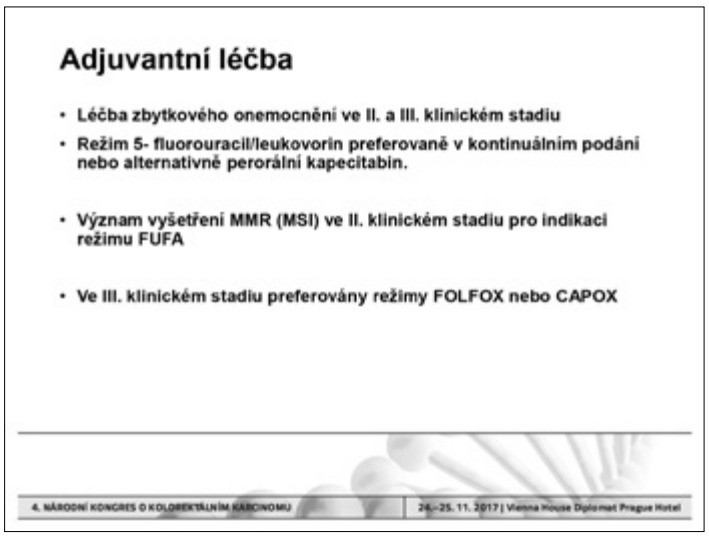
Perorální multikinázový inhibitor regorafenib (Stivarga) vede u pacientů s vyčerpanou obvyklou léčbou k prodloužení OS a udržení kvality života. Podmínkou je důsledné sledování pacienta a řešení nežádoucích účinků léčby, bezpečnější je zahájit léčbu redukovanou dávkou s pozdější eskalací podle tolerance. Nově je zaveden do praxe perorální preparát s kombinací trifluridinu a tipiracilu (Lonsurf), který také prodlužuje OS u hodně předléčených pacientů. Toxicita přípravku je dominantně hematologická, jinak je většinou tolerován dobře.

Starší pacienti, kteří v dobrém výkonnostním stavu by měli být léčeni obdobnými režimy chemoterapie (dublety) a cílenou léčbou jako mladší. Dávku chemoterapie je vhodné podle stavu pacienta redukovat.

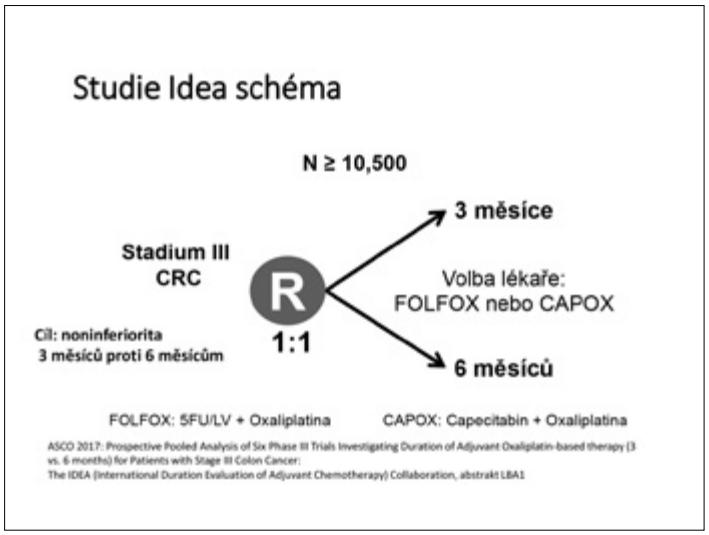
Pozn.



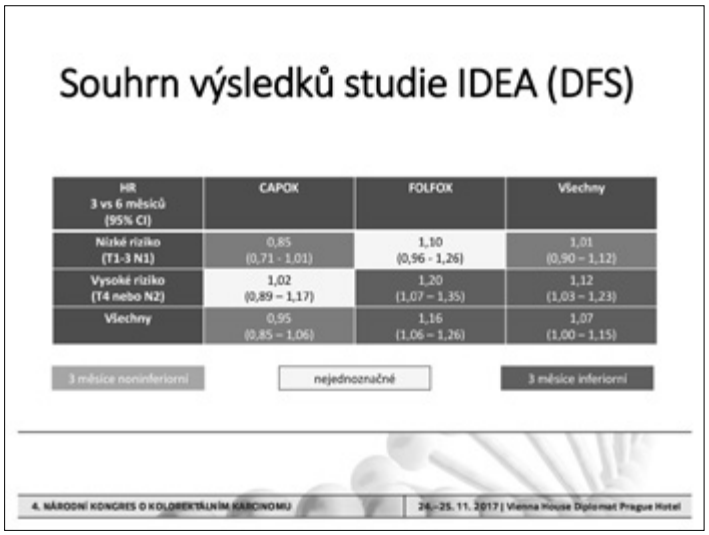
Pozn.



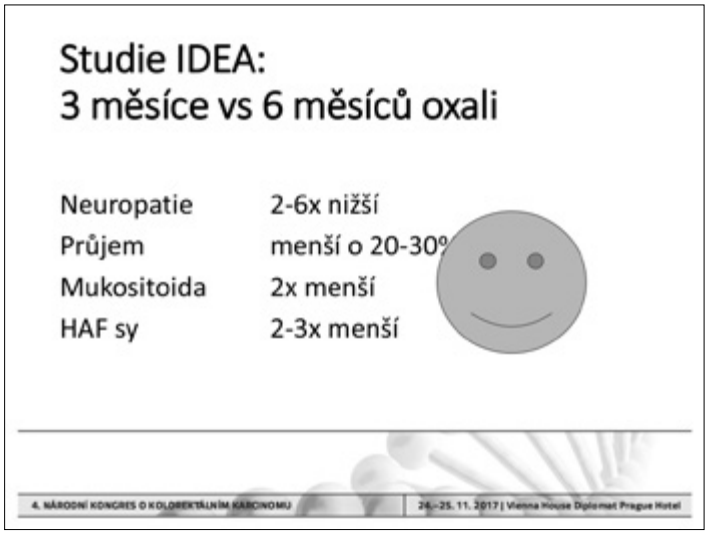
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Adjuvantní chemoterapie s oxaliplatinou ve III. klinickém stadiu CRC – tračník

- Jako standard nabídnout pacientovi 3 měsíce CAPOX
- Při kontraindikaci CAPOX (renál. insuf., intolerance…): 4-6 měsíců FOLFOX podle tolerance
- S rizikovými pacienty T4 a/nebo N2 probrat prodloužení adjuvance ze 3 na 6 měsíců - mírné zvýšení účinnosti, větší riziko toxicity
- Zkrácení doby adjuvance platí pro karcinom tračníku a jen režimy s oxaliplatinou (neplatí pro karcinom rekta a režimy bez oxaliplatiny)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Cíle léčby mCRC

Základní rozdělení pacientů s mCRC – adaptováno podle ESMO

Pacienti klasifikace	„Fit" pacienti		„Unfit" pacienti
	Skupina 1	Skupina 2	
Klinický obraz	A: Konverze a radikální chirurgická/ablační léčba B: Hrozba zhoršení, orgánového selhání a vážných symptomů daných nádorem	Asymptomatičtí Není akutní ohrožení Není možná resekce	Špatný výkonnostní stav Selhávání orgánů Významné komorbidity
Cíl léčby	A: Cytoredukce následovaná R0 resekcí nebo/a ablačními metodami, zničení všech známých nádorových lézí B: Zlepšení symptomů, oddálení zhoršení stavu, prodloužení přežití	Stabilizace onemocnění a prodloužení přežití	Paliativní, symptomatický přístup

Modrá kniha ČOS

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

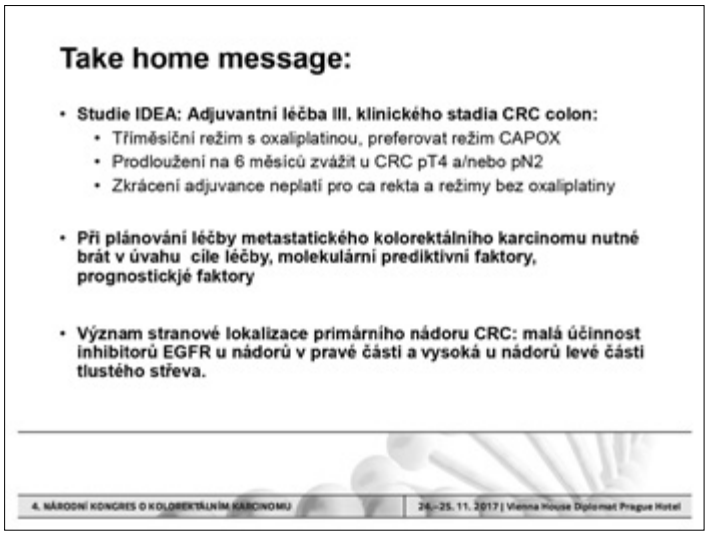
Pozn.

Léčba metastatického CRC

- Multidisciplinární přístup
- Cíle léčby
- Faktory ovlivňující volbu terapie
- Molekulární prognostické a prediktivní markery
- Význam stranové lokalizace primárního nádoru pro léčbu 1. linie
- Význam udržovací terapie
- Sekvenční léčba
- Léčba hodně předléčených pacientů

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Take home message:
• Studie IDEA: Adjuvantní léčba III. klinického stadia CRC colon:
• Tříměsíční režim s oxaliplatinou, preferovat režim CAPOX
• Prodloužení na 6 měsíců zvážit u CRC pT4 a/nebo pN2
• Zkrácení adjuvance neplatí pro ca rekta a režimy bez oxaliplatiny
• Při plánování léčby metastatického kolorektálního karcinomu nutné brát v úvahu cíle léčby, molekulární prediktivní faktory, prognostickjé faktory
• Význam stranové lokalizace primárního nádoru CRC: malá účinnost inhibitorů EGFR u nádorů v pravé části a vysoká u nádorů levé části tlustého střeva.
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Mezioborový seminář

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB Praha, IPVZ

Poznámky

Spoluautor: Matěj Škrovina
Chirurgické oddělení nemocnice Nový Jičín, a.s., člen skupiny AGEL, Olomouc

Imunochemické testy na okultní krvácení, trendy v Evropě – ve světě

MUDr. Petr Kocna, CSc.
Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK, Praha

Take home message

1. Imunochemická detekce okultního krvácení může být indikována i pro symptomatické osoby s onemocněním dolní části GIT
2. Opakované nízké FIT hodnoty pod 10 mg/g výrazně zvyšují riziko KRCA
3. Kvantitativní analýza vyžaduje zajištění přesného a správného měření koncentrace Hb ve stolici včetně externí kontroly kvality
4. Optimalizace screeningu KRCA by měla zahrnovat širší aspekty včetně personalizovaného přístupu

Kvantitativní FIT test pro okultní krvácení je v současné době optimálním primárním testem pro screening KRCA. Dosavadní důkazy naznačují, že okultní krvácení testované pomocí FIT zůstane nejlepším testem pro populační screening KRCA v příštím desetiletí. Kvantitativní FIT nabízí významnou možnost zahrnující hodnoty FIT testu do rizika algoritmu KRCA screeningu (Benton – Curr Gastroenterol Rep 2015; 17(7)) a pro personalizaci screeningových programů. Kolorektální karcinom představuje vážné zdravotní riziko pro evropskou populaci, převážně v regionu střední Evropy, kde je druhou nejčastější rakovinou stejně jako druhou nejčastější příčinou úmrtí na rakovinu. Nastavení cut-off hodnoty pro kvantitativní analýzu Hb ve stolici a optimalizace screeningových programů se řídí odbornými, epidemiologickými a ekonomickými aspekty v jednotlivých zemích.

Kvantitativní FIT test pro okultní krvácení nahrazuje ve většině zemí guajakové testy (gFOBT) z mnoha důvodů, především však z pohledu citlivosti testu, protože imunochemické FIT testy mají nejméně 3x vyšší citlivost pro detekci KRCA. Poslední studii věnovanou guajakovým gFOBT Haemoccult testům publikoval Pitkäniemi (BMJ Open Gastroenterol. 2015, Jun 8). Osmiletá studie na souboru 360 tisíc osob, 60-69 let, vykazuje pozitivitu 3.6% a 386 zachycených karcinomů reprezentuje pouze 42,7% karcinomů, oproti 517 karcinomům zjištěných bez screeningu.

Kvantitativní FIT test pro okultní krvácení se vyvíjí již nejméně 20 let a v databázi MEDLINE nalezneme za 20 let 4509 publikací věnovaných screeningu KRCA (údaj platný v srpnu 2017). V přednášce se vzhledem k časovému limitu věnuji pouze některým tématům řešeným při optimalizaci screeningových programů. Brenner (Clin Epidemiol. 2017, Jul 13) porovnával na souboru 3494 koloskopovaných osob, 50 – 84 let, citlivost komerčně dostupného FIT – FOB Gold testu se studií MSDT, analyzující DNA ve stolici metodou Cologuard. Pokud specificitu FIT testu autoři nastavili na 86,9%, odpovídající specificitě MSDT studie, pak je cut-off FIT testu 8,4 mg/g, a senzitivita pro karcinomy je 96,7% (Cologuard 92,3%), pro pokročilé adenomy 47,4% (Cologuard 42,4%) a adenomy s nízkým rizikem 19,5% (Cologuard 17,2%). Senzitivita FIT testu je tedy signifikantně vyšší než DNA analýza pro všechny testované patologie a to při výrazně nižších nákladech.

Digby (J Med Screen. 2016, Sep 23) analyzoval počty zachycených karcinomů oproti intervalovým karcinomům ve vztahu ke cut-off FIT testu a počtu nutných koloskopií. V souboru 30893 osob byla koloskopie provedena 753x, při cut-off 80 mg/g, odpovídající pozitivitě testu cca 2% (srovnatelné s gFOBT) a procento intervalových karcinomů bylo 50,8%. Snížením cut-off na 10 mg/g stoupá pozitivita z 2.4% na 9.4%, počet potřebných koloskopií ze 753 na 2147, a procento intervalových karcinomů kleslo na 38.3%.

Problematiku potřebných koloskopií řeší holandská studie (Wieten – Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(12): 1771-1777) kdy zvýšením věku testovaných osob z 50 na 55 let, nebo snížením cut-off z 10 mg/g na 15 mg/g by počet endoskopií klesnul o 14% nebo o 11%, zatímco počet nalezených adenomů by klesnul pouze o 9% nebo o 6%.

Finanční efektivitu podrobně analyzuje Wilschut (Gastroenterology. 2011; 141(5): 1648-1655) pomocí modelu MISCAN-Colon simulující efekt screeningu pro jednotlivé FIT cut-off varianty a vyhodnocující cenu screeningu proti zisku získaných let života. Tato studie doporučuje pro screening cut-off 10 mg/g. Další holandská studie (Kapidzic – Gut. 2017; 66(1): 118-123) se věnuje počtu provedených testů – jeden nebo dva vzorky, testovány jedenkrát nebo dvakrát. Počet nalezených pokročilých neoplasií je vyhodnocen pro cut-off 10 – 40 mg/g. Diagnostický přínos pro jeden FIT, jedenkrát, při cut-off 40 mg/g je 12,4%, zatímco jsou-li provedeny 2 FIT testy, dvakrát, při cut-off 10 mg/g, pak přínos stoupá na 34,0%.

Studie Kallenberga (Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44(1): 88-96) srovnává detekci pokročilých neoplasií při cut-off 10 a 20 mg/g při současném zvažování anamnestického, rodinného rizika. Při cut-off 10 mg/g stoupá senzitivita detekce pokročilých neoplasií z 36% na 52%, specificita testu ovšem klesá z 93% na 79% a zvyšuje falešnou pozitivitu.

Studie Robertsona (Gut. 2015; 64(6): 982-990) podrobně analyzuje optimalizaci screeningu KRCA z pohledu screeningové koloskopie, FIT testů, jejich aplikace a frekvence testování. V publikaci nalezneme přehled všech v současné době probíhajících, dlouhodobých, 10-15 letých studií (CONFIRM, NordiCC, COLONPREV a SCREESCO), analyzující přínos screeningu KRCA na mortalitu. Tyto studie běží od roku 2009, a plánované ukončení studií bude v letech 2019 – 2029.

Dánská studie (Nielsen – Scand J Gastroenterol. 2017; 52(6-7): 742-744) analyzuje přínos dalšího třetího kroku do screeningového programu. Místo zvyšování cut-off FIT testu, pro snížení falešné pozitivity FIT, a redukci počtu koloskopií, navrhují řešení třístupňovým screeningem, a FIT pozitivní osoby před koloskopií testovat serologickým KRCA testem. Takto organizovaný třístupňový screening by mohl snížit počet zbytečných koloskopií až o 25%.

Kvantitativní FIT test pro okultní krvácení je v současné době vyhodnocován podle zvolené cut-off hodnoty, a kriteriem pozitivity je překročení hodnoty cut-off. Holandská studie (Grobbee – Gastroenterology. 2017, Jul 28) zdůrazňuje však význam každé konkrétní hodnoty provedeného FIT testu včetně tzv. negativních FIT testů s hodnotou nižší než cut-off. Po 8 letech sledování měli účastníci s výchozími koncentracemi hemoglobinu 8-10 μg/g vyšší kumulativní výskyt pokročilých neoplázií (33%) než účastníci s nulovou hodnotou hemoglobinu – 5% ($p<0.001$). U osob s koncentracemi hemoglobinu 8-10 μg/g se zvýšilo rizikové skóre pro KRCA z hodnoty 1,2 (osoby s koncentrací 0-2 μg/g) – až na 8,2 opět při významnosti $p<0.001$. Účastníci se dvěma po sobě následujícími koncentracemi 8 μg/g měli 14-násobné zvýšení rizika pokročilé neoplázie ve srovnání s účastníky se dvěma po sobě jdoucími nulovými koncentracemi hemoglobinu ve stolici, opět $p<0,001$. Výchozí a následné koncentrace hemoglobinu ve stolici byly vyhodnoceny jako nezávislé prediktory pro rozvoj pokročilých neoplazií a tyto informace by měly být použity při navrhování personalizovaných strategií pro KRCA screening.

Problematikou personalizovaného screeningu se zabývá celá řada studií a to jednak ve vztahu k věku a pohlaví testovaných osob, tak otázkou rizika KRCA při diabetu nebo metabolickém syndromu – studie Suchánka (World J Gastroenterol. 2016; 22(36): 8103-8111).

Rozsáhlá studie NHS z května 2017 (Westwood – Health Technol Assess. 2017; 21(33): 1-234) analyzuje na 271 stranách se 147 tabulkami efektivitu automatizovaných, laboratorních FIT testů – (Eiken, Japonsko), HM-JACKarc (Kyowa Medex, Japonsko), FOB Gold (Sentinel, Itálie), komplex Ridascreen Hb/Ht (R-Biopharm, Německo) pro primární péči a osoby s nízkorizikovými příznaky KRCA. Studie sumarizuje závěry tak, že imunochemické testy hemoglobinu ve stolici jsou pravděpodobně klinicky i ekonomicky efektivní strategií pro třídění osob, kteří se v primární péči prezentují s příznaky dolní části zažívacího ústrojí při současně nízkém riziku kolorektálních nádorů.

Quyn (Ann Clin Biochem. 2017, Jan 1) rovněž diskutuje problematiku FIT testů u nemocných s příznaky dolní části zažívacího ústrojí ve vztahu ke kriteriím pro screening KRCA a doporučení NG12 zveřejněné NICE s roce 2015 (National Institute for Health and Care Excellence).

Kvantitativní FIT test pro okultní krvácení je při optimalizaci screeningu KRCA vyhodnocován zcela přesnou hodnotou koncentrace hemoglobinu ve stolici, nikoliv nyní již historickou variantou TOKS+/TOKS-, odpovídající guajakovým testům. Screeningu KRCA a jeho optimalizaci se intenzivně věnuje expertní pracovní skupina při světové endoskopické organizaci – WEO Expert Working Group (EWG) – Colorectal Cancer Screening Committee (CRC SC). Kvantitativní analýza nyní vyžaduje zajištění přesného a správného měření koncentrace Hb ve stolici včetně externí kontroly kvality a stává se tak rutinní laboratorní metodou. V červnu 2017 byla proto založena další expertní pracovní skupina zaměřená nyní na harmonizaci a standardizaci analýzy hemoglobinu ve stolici při Mezinárodní federaci klinické chemie a laboratorní medicíny – IFCC Scientific Division Working Group – Fecal Immunochemical Testing (WG-FIT).

Kvantitativní hodnoty FIT testu se dosud vyjadřovaly analytickým aspektem, koncentrací Hb v detekčním pufru, v ng/ml. Současný nedostatek konzistence v jednotkách koncentrace Hb je obzvláště problematický, protože zdánlivě podobné koncentrace Hb získané rozdílnou metodikou mohou vést k velmi rozdílným klinickým interpretacím. Důsledné přijetí mezinárodně uznávané metody pro vykazování výsledků by usnadnilo srovnání výsledků FIT testů. WEO expertní skupina proto navrhnula jednoduchou strategii pro vyjadřování koncentrace Hb v stolici (Fraser – J Natl Cancer Inst 2012; 104: 810–814). Zcela zásadní je potřeba porovnávat kriteria pozitivity (cut-off) ve studiích provedených metodou FIT různých výrobců a srovnávat FIT testy provedené metodikami s rozdílnou odběrovou kazetou. Italská studie (Rapi – Int J Biol Markers. 2017; 32(3): e261-e266) se detailně věnuje této preanalytické fázi detekce hemoglobinu ve stolici a prokazuje rozdíl mezi výrobci deklarovanou hodnotou a metrologicky ověřenou hmotností odebrané stolice v rozsahu od 56% do 121%.

Kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici se nyní vyjadřuje koncentrací Hb na jeden gram stolice a přesnost a správnost měření by měla být zajištěna externí kontrolou kvality. Německá studie (Haug – Dtsch med Wochenschr 2016; 141(10): 729-731) zdůrazňuje, že POCT FIT testy nejsou obhajitelné pro screeningový program se zaručenou kvalitou a to především proto, že na trhu existují rozdílné FIT testy, a mezi POCT testy se řadí jak testy kvalitativní tak i kvantitativní. Evropské směrnice pro zajištění kvality při screeningu rakoviny tlustého střeva doporučují pouze testy kvantitativní, kde lze kontrolu kvality spolehlivě zajistit. Korejská studie (Chang-Ho – J Lab Med Qual Assur 2016; 38: 120-128) analyzuje rozsáhlou kontrolu kvality FIT testů provedenou v roce 2015 mezi 1250 účastníky. Kvalitativní FIT testy používalo 569 účastníků (71%), a to testy od 9 různých výrobců. Studie ukazuje, že kvalitativní testy poskytují velmi často falešně pozitivní výsledky a vyhodnocená úspěšnost kvalitativních vzorků pro negativní vzorek je pouze 11%. Kvantitativní FIT testy používalo 235 účastníků (29%), a to pomocí 7 různých analyzátorů. Studie poukazuje na skutečnost, že výsledky kvantitativní analýzy hemoglobinu ve stolici nelze vyjadřovat analytickou koncentrací v ng/ml.

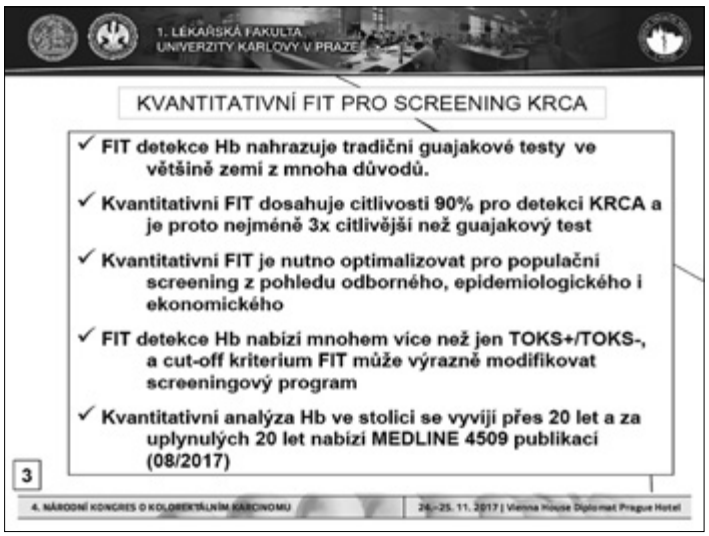
Česká společnost klinické biochemie doporučuje z hlediska kvality a vyhodnocování péče o pacienty a epidemiologické srovnatelnosti výsledků, prováděných v České republice jednotný postup. Stanovení okultní krvácení ve stolici provádět výhradně kvantitativními FIT testy a výsledky vyjadřovat koncentrací Hb ve stolici, v jednotkách mg/g stolice. Podrobnější text „Stanovisko ke stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní analýzou" bylo zveřejněno v časopise Klinická Biochemie Metabolismus (Kocna – 2015; 23(2): 78-81) a je na internetu dostupné on-line.

Literatura

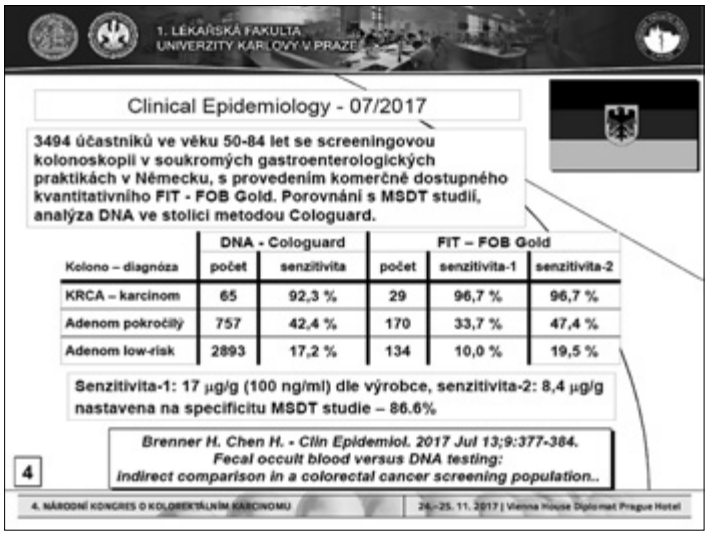
1. Benton SC, Seaman HE, Halloran SP.: Faecal Occult Blood Testing for Colorectal Cancer Screening: the Past or the Future. Curr Gastroenterol Rep 2015; 17(7)
2. Brenner H. Chen H.: Fecal occult blood versus DNA testing: indirect comparison in a colorectal cancer screening population. Clin Epidemiol. 2017; Jul 13; 9: 377-384
3. Chang-Ho Jeon and A-Jin Lee: Annual report on the external quality assessment scheme for urinalysis and faecal occult blood testing in Korea. J Lab Med Qual Assur 2016; 38: 120-128
4. Digby J, Fraser CG, Carey FA et al.: Interval cancers using a quantitative faecal immunochemical test (FIT) for haemoglobin when colonoscopy capacity is limited. J Med Screen. 2016 Sep; 23(3): 130-134
5. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP. Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee WEO.: A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 810–814
6. Grobbee EJ, Schreuders EH, Hansen BE et al.: Association between concentrations of hemoglobin determined by fecal immunochemical tests and long-term development of advanced colorectal neoplasia. Gastroenterology. 2017; Jul 28.
7. Haug U., Becker N.: Immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: Point-of-care tests are not tenable for a quality-assured program. Dtsch med Wochenschr 2016; 141(10): 729-731
8. Kallenberg FG, Vleugels JL, de Wijkerslooth TR. et al.: Adding family history to faecal immunochemical testing increases the detection of advanced neoplasia in a colorectal cancer screening programme. Aliment Pharmacol Ther. 2016 Jul; 44(1): 88-96
9. Kapidzic A, van Roon AHC, van Leerdam ME, et al.: Attendance and diagnostic yield of repeated two-sample faecal immunochemical test screening for colorectal cancer. Gut. 2017; 66(1): 118-123
10. Kocna P., Zima T.: Stanovisko ke stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní analýzou. Klin.Biochem.Metab. 2015; 23(2): 78-81
11. Nielsen HJ, Christensen IJ, Andersen B et al.: Serological biomarkers in triage of FIT-positive subjects? Scand J Gastroenterol. 2017; 52(6-7): 742-744
12. Pitkäniemi J,Seppä K, Hakama M, et al.: Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland. BMJ Open Gastroenterol. 2015; Jun 8; 2(1): e000034
13. Quyn AJ, Steele RJ, Digby J. et al.: Application of NICE guideline NG12 to the initial assessment of patients with lower gastrointestinal symptoms: not FIT for purpose? Ann Clin Biochem. 2017; Jan 1
14. Rapi S, Berardi M, Cellai F.et al.: Effects of fecal sampling on preanalytical and analytical phases in quantitative fecal immunochemical tests for hemoglobin. Int J Biol Markers. 2017 Jul 24; 32(3): e261-e266
15. Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M.: Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. Gut. 2015 Jun; 64(6): 982-990
16. Shahidi N. Gentile L. Gondaraet L. al.: Correlating quantitative fecal immunochemical test results with neoplastic findings on colonoscopy in a population-based colorectal cancer screening program. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016: 4650471
17. Suchanek S, Grega T, Ngo O. et al.: How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? World J Gastroenterol. 2016 Sep 28; 22(36): 8103-8111
18. Westwood M, Corro Ramos I, Lang S. et al.: Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2017; 21(33): 1-234
19. Wieten E, Schreuders EH. et al.: Effects of increasing screening age and fecal hemoglobin cut-off concentrations in a colorectal cancer screening program. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(12): 1771-1777.
20. Wilschut JA, Hol L, Dekker E et al.: Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. Gastroenterology. 2011; 141(5): 1648-1655

Pozn.

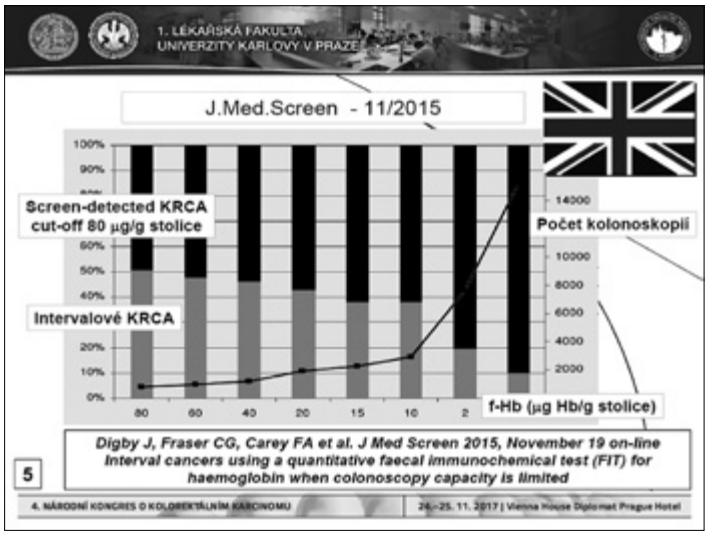
Pozn.



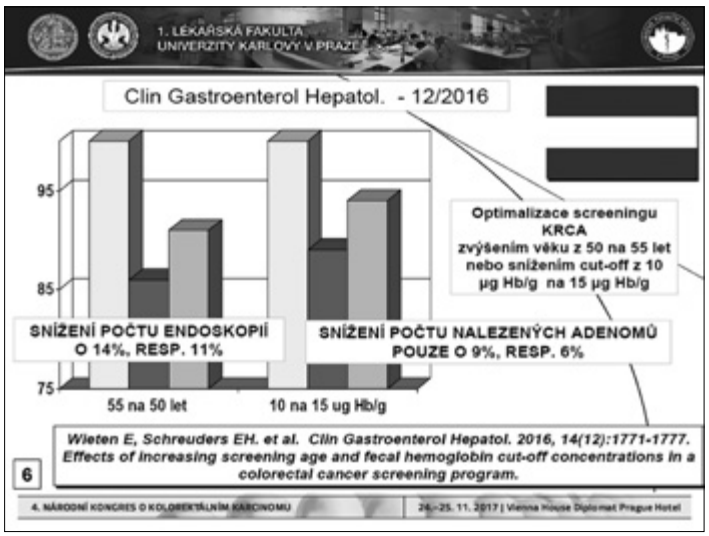
Pozn.



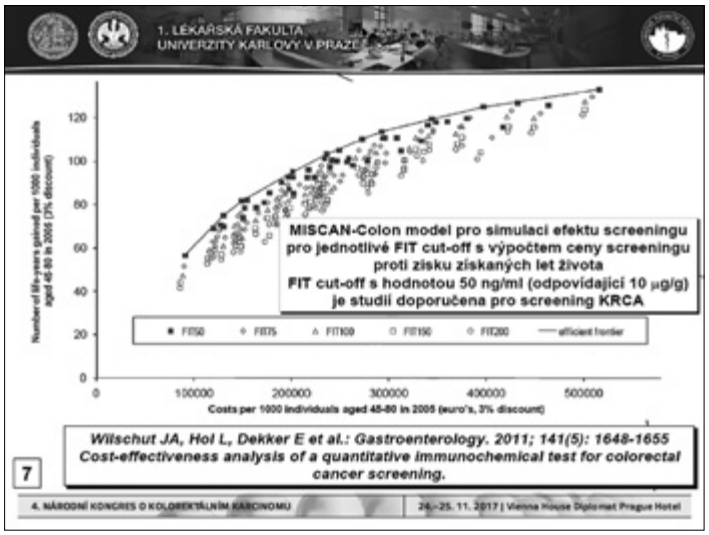
Pozn.



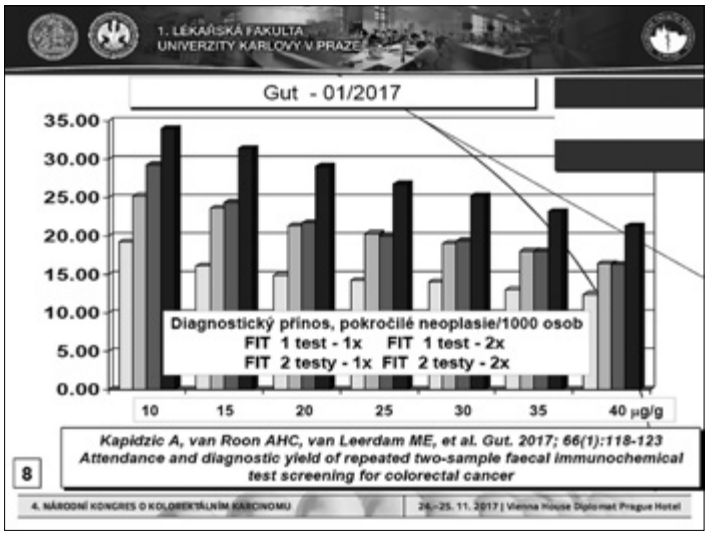
Pozn.



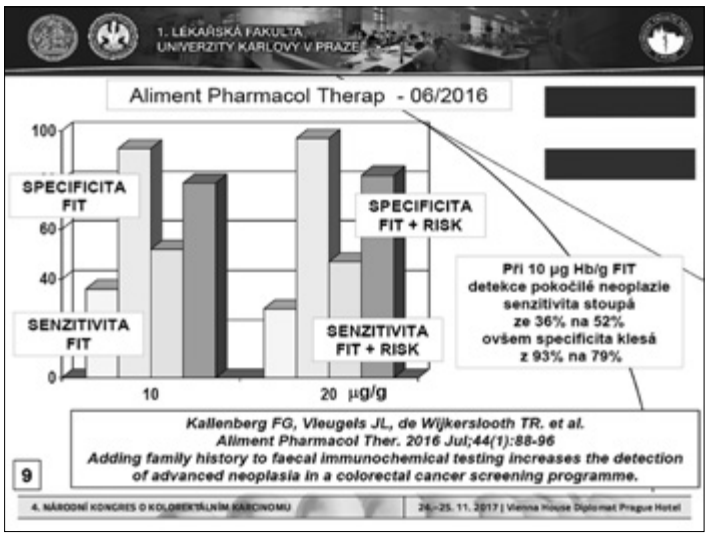
Pozn.



Pozn.

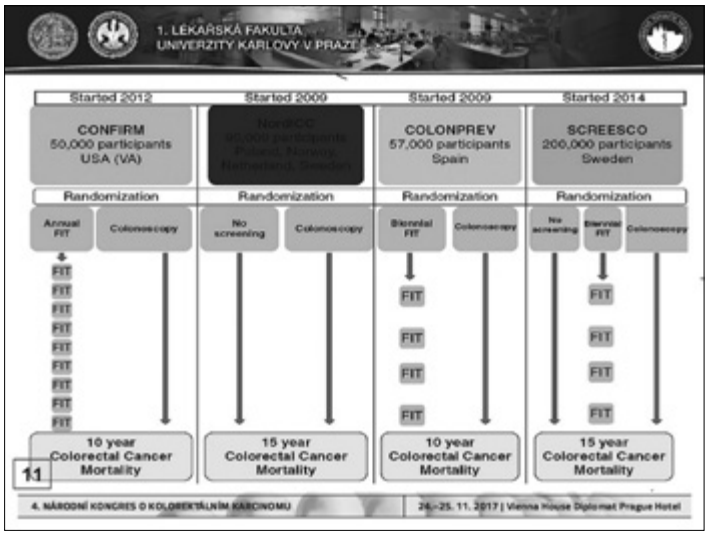


Pozn.

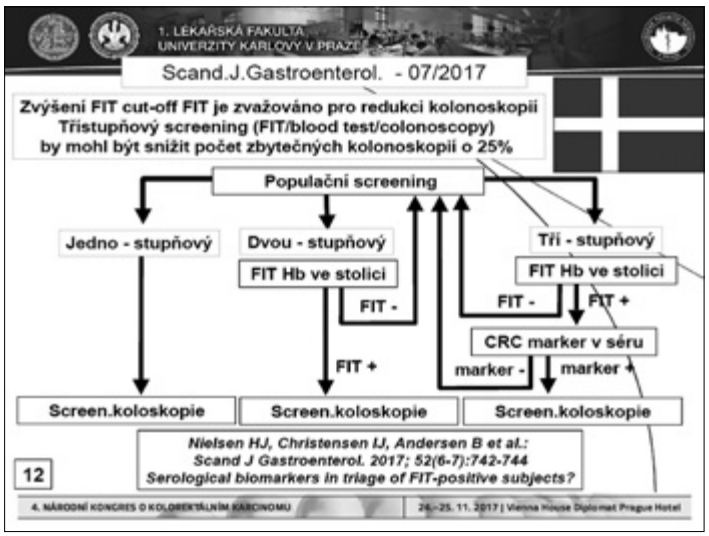


Pozn.

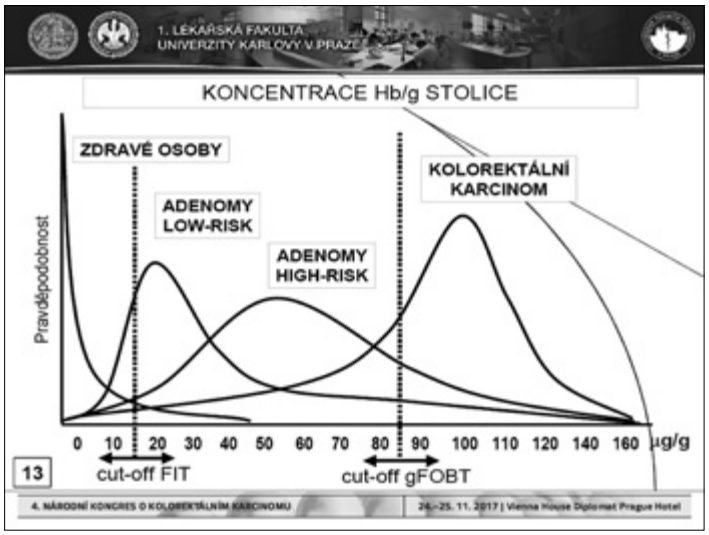
Pozn.



Pozn.

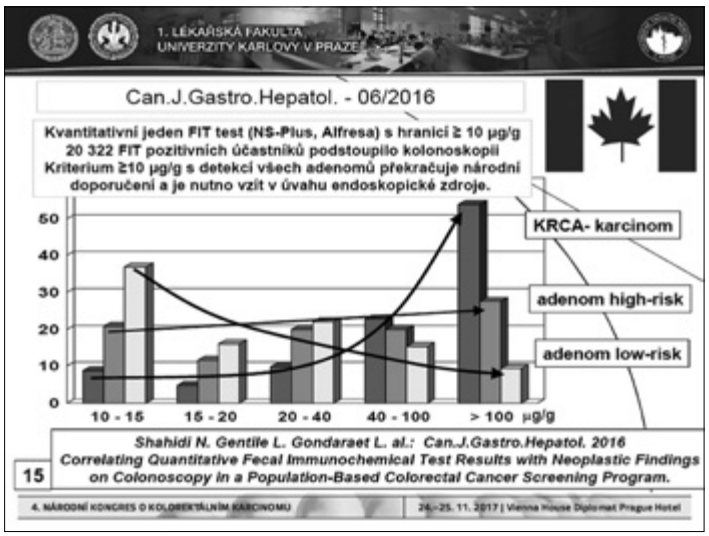


Pozn.



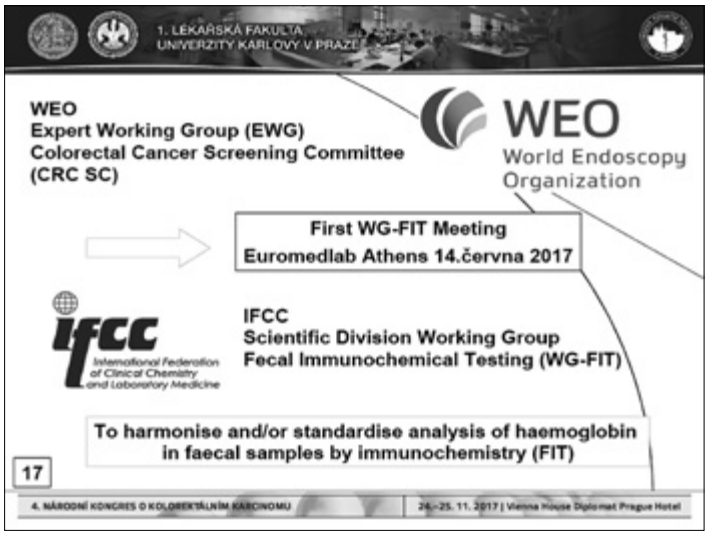
Pozn.

Pozn.

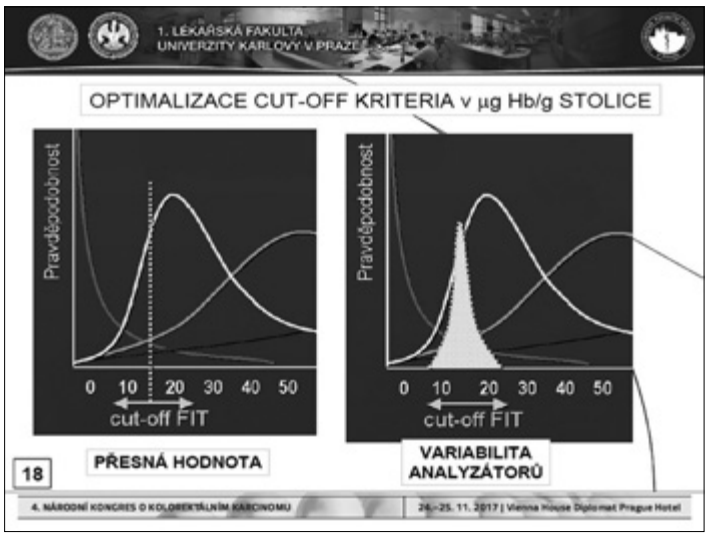


Pozn.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Pozn.

Pozn.

Pozn.

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE
TAKE HOME MESSAGE
✓Imunochemická detekce okultního krvácení může být indikována i pro symptomatické osoby s GIT onemocněním
✓ Opakované nízké FIT hodnoty pod 10 μg/g výrazně zvyšují riziko KRCA
✓Kvantitativní analýza vyžaduje zajištění přesného a správného měření koncentrace Hb ve stolici včetně externí kontroly kvality
✓ Optimalizace screeningu KRCA by měla zahrnovat širší aspekty včetně personalizovaného přístupu
22
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Testy na okultní krvácení v ČR: stav a varianty vývoje

MUDr. Norbert Král
Ústav všeobecného lékařství, 1. lékařská fakulta UK, Praha

Take home message

1. Zavedením populačního screeningu kolorektálního karcinomu došlo k výraznému zvýšení účasti české populace.
2. Doporučeným testem ve screeningu kolorektálního karcinomu je test imunochemický s doporučeným cut off 75ng/ml.
3. V rámci imunochemických testů je značná variabilita v jejich pozitivitě.
4. Jednoletý screeningový interval ve věku 50-54 let ani primární screeningová kolonoskopie nejsou českou populací akceptovány.

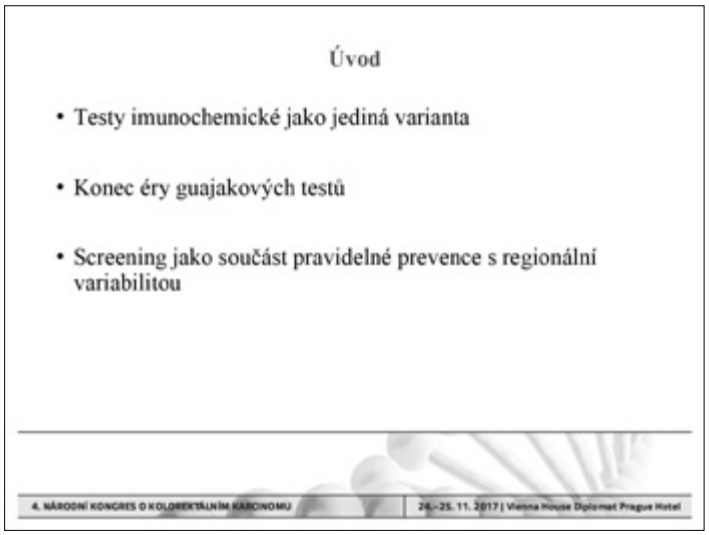
Spoluautor: Bohumil Seifert
Ústav všeobecného lékařství, 1. lékařská fakulta UK, Praha

Zavedením populačního screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2014 došlo k výraznému zvýšení účasti u české populace, v roce 2016 se pohybovala okolo 32%, přesto se nám nedaří dosáhnou cílevé účasti nad 45%. Na adresné zvaní zareagovalo celkem 20,9% oslovených. S vyšší účastí se prodloužila i čekací doba na kolonoskopii. Ve vícestupňovém procesu hraje hlavní roli test imunochemický, který nahradil test guajakový. Pro imunochemický test existuje doporučená hranicí detekce – cut off 75 ng/ml. Jednou z nevýhod je značná variabilita v pozitivitě testů. Vzhledem k nenaplněným cílům je nutné zvážit další změny ve screeningu. Inspiraci můžeme hledat ve screeningových programech probíhajících v zahraničí. Nabízí se například rozesílání testů přímo cílové skupině s možností vyhodnocení v ordinaci praktického lékaře či odeslání provedeného testu přímo do laboratoře. Je nutné také zohlednit pouze malý efekt inovací zavedených v roce 2009 – jednoletý interval ve věku 50-54 let, primární screeningovou kolonoskopie či nízký počet testů provedených gynekology.

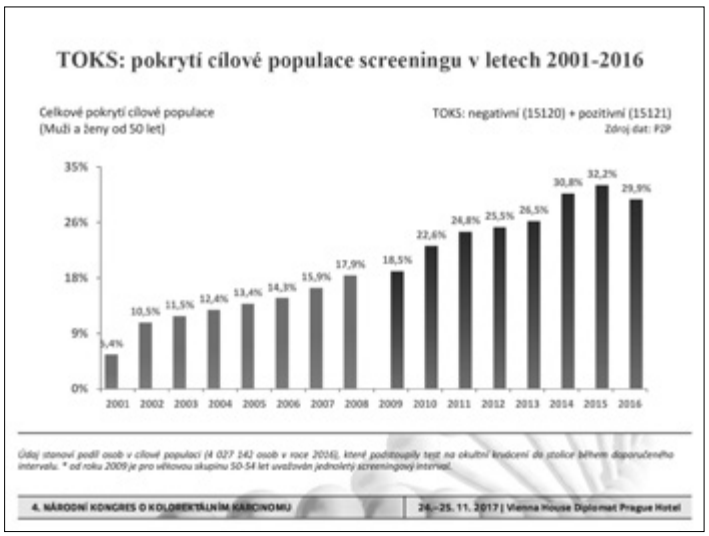
Literatura

1. van der Vlugt M, Grobbee EJ, Bossuyt PMM, Bos A, Bongers E, Spijker W, Kuipers EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW, Dekker E. Interval Colorectal Cancer Incidence Among Subjects Undergoing Multiple Rounds of Fecal Immunochemical Testing. Gastroenterology. 2017 Aug;153(2):439-447.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.004. Epub 2017 May 5.
2. Telford J, Gentile L, Gondara L, McGahan C, Coldman A. Performance of a quantitative fecal immunochemical test in a colorectal cancer screening pilot program: a prospective cohort study. CMAJ Open. 2016 Nov 4;4(4):E668-E673. doi: 10.9778/cmajo.20160047. eCollection 2016 Oct-Dec.
3. Schreuders EH, Wieten E, Kuipers EJ, Spaander MCW. Optimizing Fecal Immunochemical Testing For Colorectal Cancer Screening. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct;15(10):1498-1499. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.005. Epub 2017 Jun 8.
4. Lee E, Lee Y. Is It Necessary to Repeat Fecal Occult Blood Tests with Borderline Results for Colorectal Cancer Screening? Ann Lab Med. 2018 Jan;38(1):51-53. doi: 10.3343/alm.2018.38.1.51.
5. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. Gut. 2015 Aug;64(8):1327-37. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308074. Epub 2015 Jun 3.
6. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. Eur J Cancer. 2013 Aug;49(12):2727-33. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.023. Epub 2013 Apr 16.
7. Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, Denis B, Durand G, Gendre I, Bidan JM, Jard C, Levillain R, Jung S, Viguier J, Dorval E. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. Dig Liver Dis. 2012 Aug;44(8):700-4. doi: 10.1016/j.dld.2012.03.015. Epub 2012 Apr 26.
8. Král N., Seifert B., Korcová M. Variabilita testů na okultní krvácení používaných praktickými lékaři ve screeningu kolorektálního karcinomu v ČR, Gastroent Hepatol 2015; 69(3): 255-258
9. Dusek L et. col., Epidemiology, prevention a treatment of Colorectal cancer based on available studies and data, University hospital Motol, Prague, 2012, 204 p.
10. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication Endoscopy. 2013 Jan;45(1):51-9

Pozn.



Pozn.



Pozn.

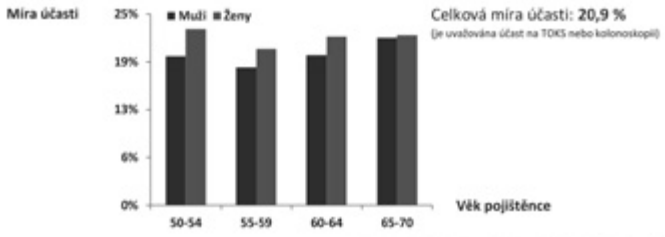
TOKS: pokrytí cílové populace screeningu v letech 2001-2016

- přerušení adresného zvaní nebo "vyčerpání" populace adherující ke screeningu
  - diagnostická kolonoskopie
- naplnění kapacit PL
- pokles u gynekologů
- ignorace ze strany občanů
- chybějící data

Pozn.

Míra účasti po adresném pozvání dle pohlaví a věku

Poprvé pozvaní v období leden 2014 – červen 2015, celkem 1 720 143 pozvaných
Muži a ženy ve věku 50-70 let



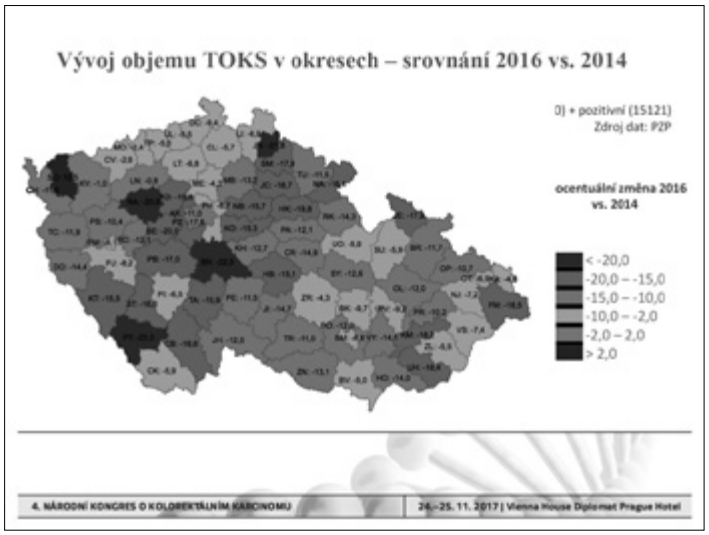
Celková míra účasti: **20,9 %**
(je uvažována účast na TOKS nebo kolonoskopii)

Pozn.

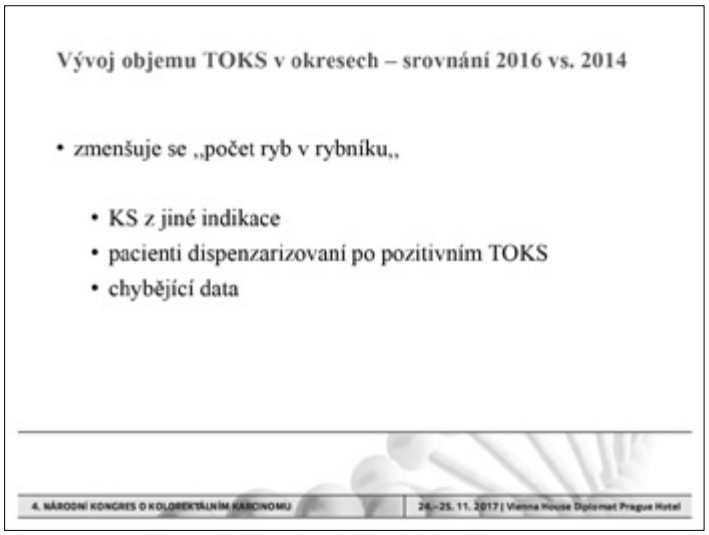
Míra účasti po adresném pozvání dle pohlaví a věku

- úspěch či neúspěch adresného zvaní
  - věková skupina 50-59 let
  - PL jako bariéra
- posílení role PL
- jiná strategie
  - rozesílání kitů

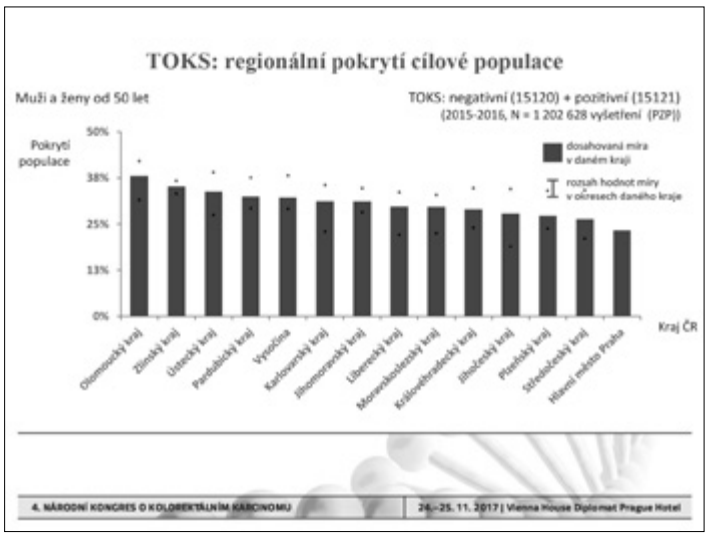
Pozn.



Pozn.



Pozn.



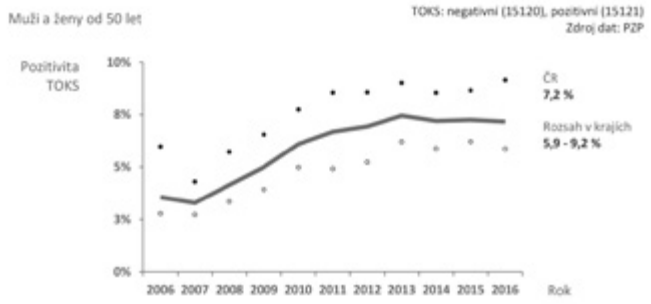
Pozn.

TOKS: regionální pokrytí cílové populace

- 1 202 628 vyšetření TOKS v letech 2015-2016
  - 5000 PL
  - 1 PL / 1750 pacientů
  - 1 PL / 240 TOKS

Pozn.

Vývoj pozitivity TOKS v čase

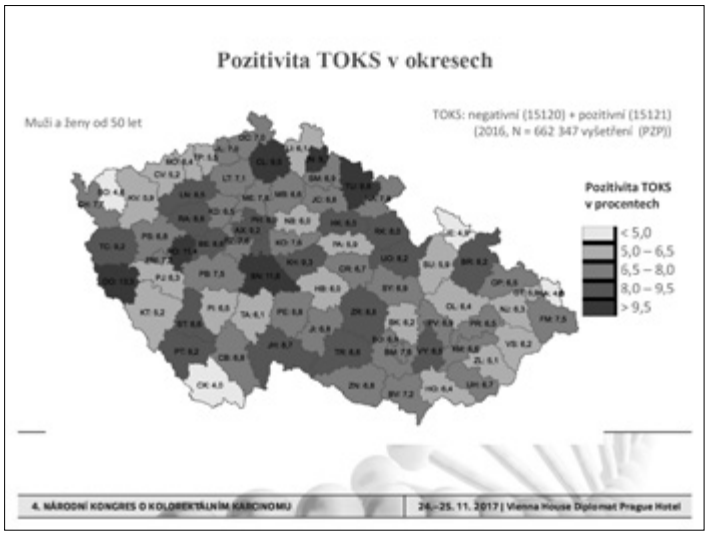


Pozn.

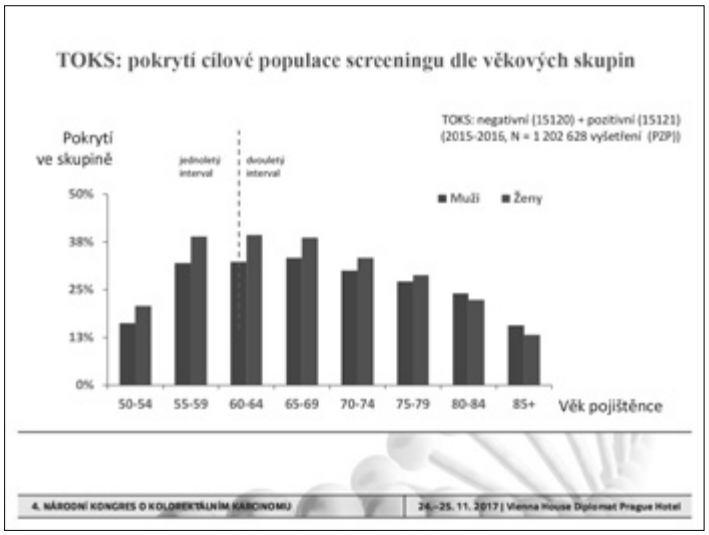
Vývoj pozitivity TOKS v čase

- kvalita práce PL
- iTOKS
  - podíl
  - nastavení

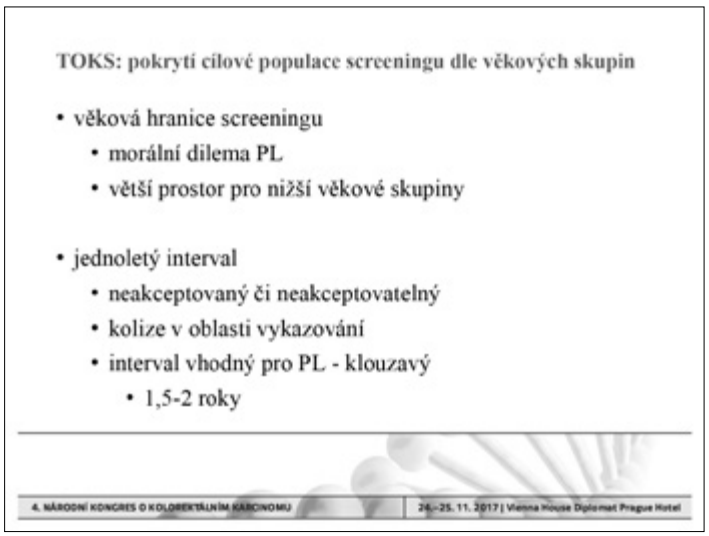
Pozn.



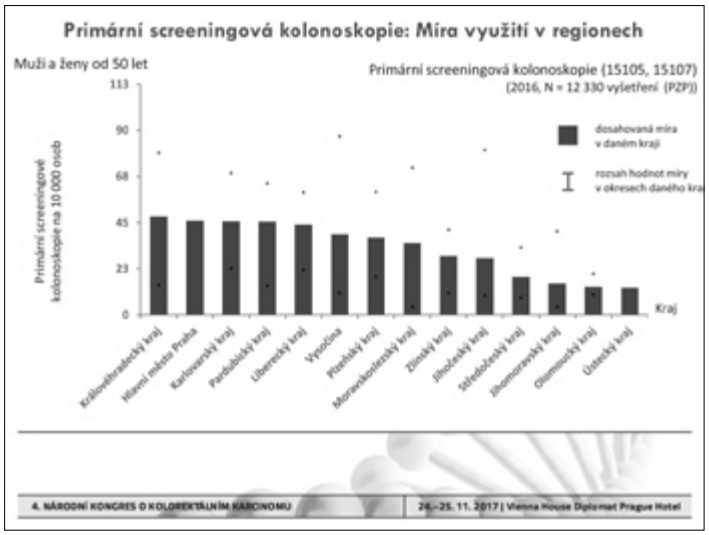
Pozn.



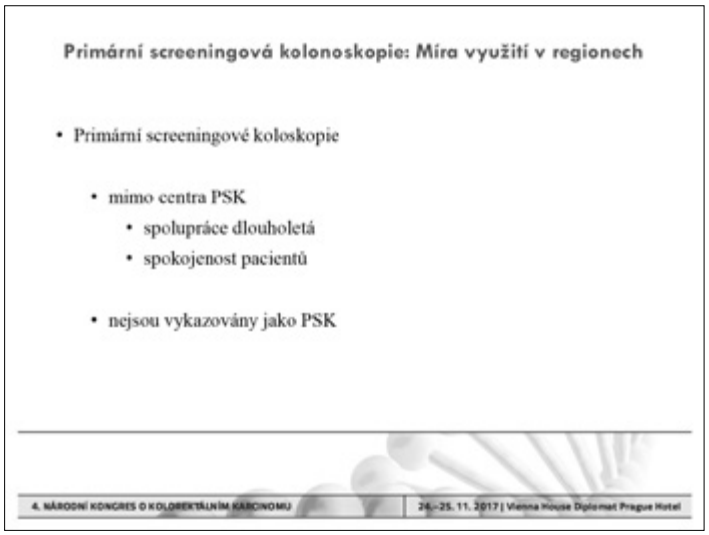
Pozn.



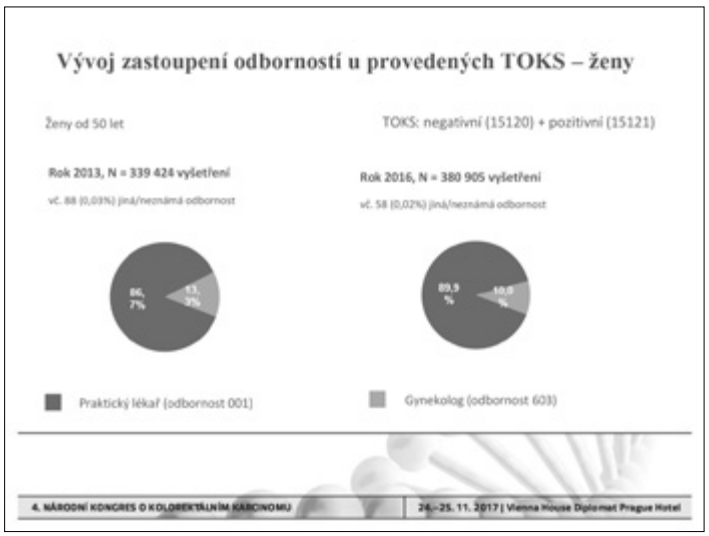
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

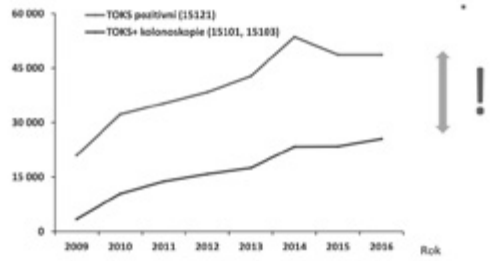
Vývoj zastoupení odborností u provedených TOKS – ženy

- Jaký je skutečný přínos?
- Boj o pacienta
- Ztráta kontroly nad pacientkou
- Duplicity ve vykazování

Pozn.

Vývoj počtů TOKS pozitivních testů a navazujících kolonoskopií

Počet osob s provedeným výkonem v jednotlivých letech



Pozn.

Vývoj počtů TOKS pozitivních testů a navazujících kolonoskopií

- Propast
- Nedůslednost PL
- KS mimo screeningová centra
- Nedostatky ve vykazování

Pozn.

Čekací doba na kolonoskopii po TOKS+

Rok	Počet TOKS+ kolonoskopií	Podíl vyplněných dat provedení TOKS	Průměrná čekací doba (měsíce)
2006	5 316	94%	0,82
2007	5 671	92%	0,89
2008	7 446	96%	0,90
2009	11 684	96%	0,94
2010	18 323	95%	1,12
2011	20 115	94%	1,17
2012	21 127	95%	1,17
2013	21 962	95%	1,26
2014	28 786	94%	1,55
2015	25 365	94%	1,72
2016	26 497	95%	1,68

Poznámka: Je ukládáno pouze orientační datum (měsíc a rok) provedení TOKS. Čekací doba je tedy hodnocena v celých měsících: 0 (kolonoskopie ve stejném měsíci), 1 (kolonoskopie v následujícím měsíci), atd.

Pozn.

Přehled dostupných FIT v ČR 2017

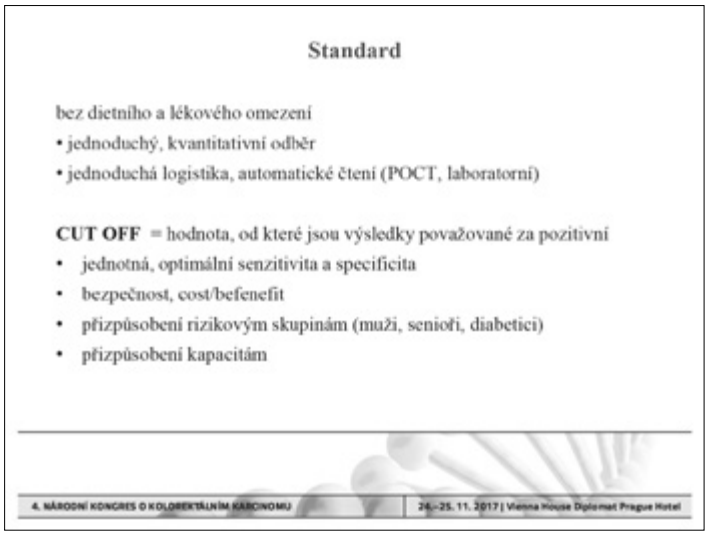
iTOKS	Společnost	Test	Cut off	Cena
1.	IVT Immno s.r.o.	FOB test	75 ng/ml	*1,5 Euro /1 test*
2.	Elisabeth Pharmacon	Eli Pack	75 ng/ml	*1 Euro/1 test*
3.	Care Diagnostica	Immocare	75 ng/ml	1,5 Euro /1 test
4.	Medisco	Dima Medical	75 ng/ml	1 Euro /1 test
5.	Biogema	Humalab	75 ng/ml	1 Euro /1 test
6.	Exbio	One step FOBT	75 ng/ml	2-4 Euro/1 test
7.	IVD Biotech	FOB test	100ng/ml	2 Euro/1 test

Pozn.

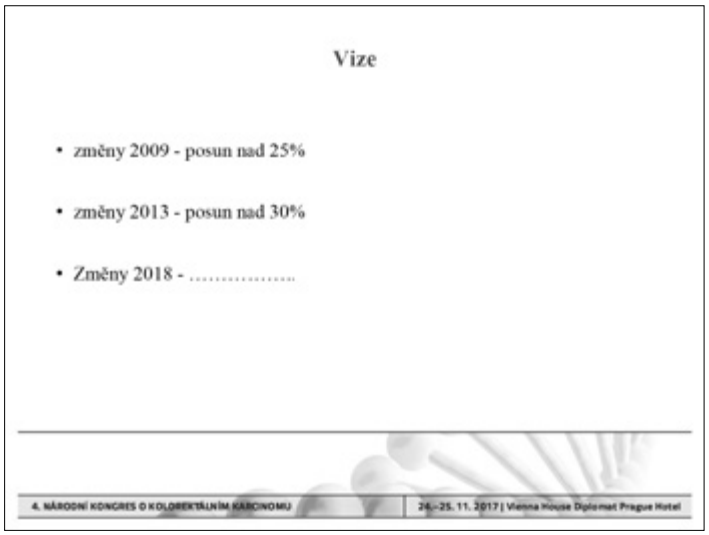
Garance kvality?

- SÚKL
  - odbor kontroly
  - počet kontrol - 0
- Výrobce
  - interní hodnocení kvality
- Distributor

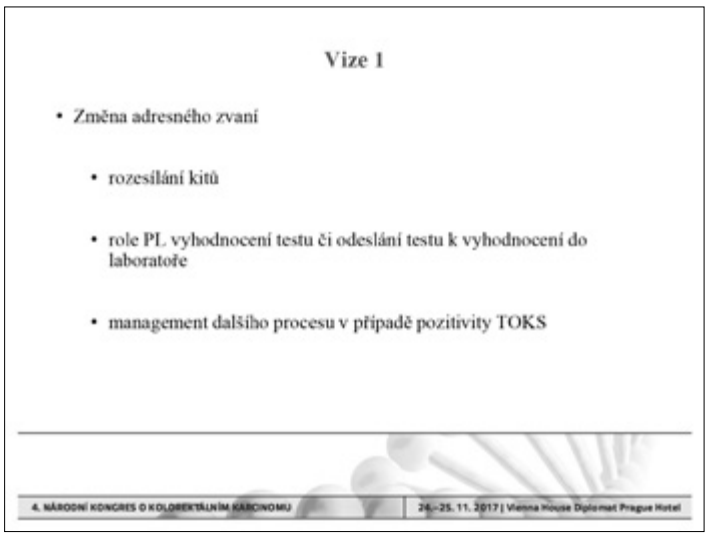
Pozn.



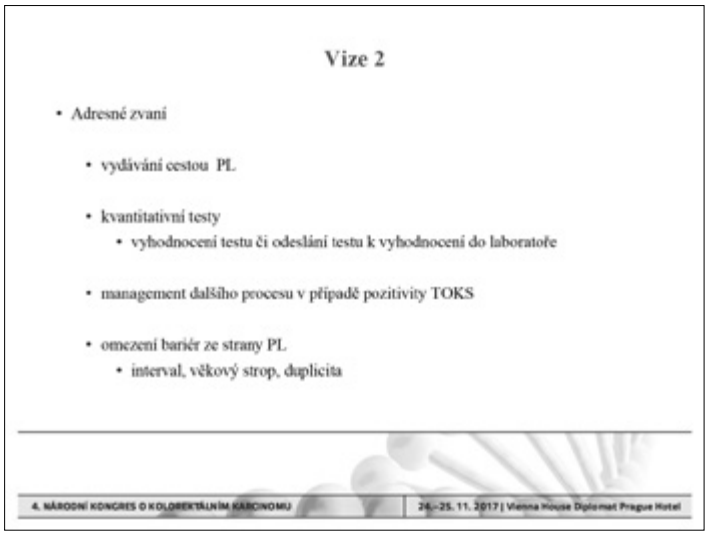
Pozn.



Pozn.



Pozn.


Vize 2
• Adresné zvaní
• vydávání cestou PL
• kvantitativní testy
• vyhodnocení testu či odeslání testu k vyhodnocení do laboratoře
• management dalšího procesu v případě pozitivity TOKS
• omezení bariér ze strany PL
• interval, věkový strop, duplicita
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Děkuji za pozornost
• norbert.kral@seznam.cz
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kvalita screeningové koloskopie

prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Take home message

1. Nejdůležitější parametry kvality koloskopie představuje
- četnost záchytu adenomů
- dodržování správných dispenzárních intervalů po polypektomii a resekci tračníku pro karcinom a 10-ti letého intervalu mezi screeningovými koloskopiemi u pacienta s průměrným rizikem po negativní koloskopii při adekvátní střevní očistě
- četnost dosažení céka a fotodokumentace z výkonu

2. Prvním doporučeným opatřením při nízkém ADR je vyhodnocení kvality střevní očisty a přejití na dělenou střevní očistu, pokud se již nepoužívá. Následuje edukace o vzhledu neoplázií v tračníku se zaměřením na léze ploché, vkleslé a pilovité. Dalším opatřením je optimalizace vytahovací techniky s bedlivým obhlížením co největší části slizničního povrchu tračníku.

Koloskopie v podobě primárního screeningového vyšetření i jako výkon provedený na základě pozitivity jiného testu představuje nejdůležitější část screeningu kolorektálního karcinomu (CRC). Úspěch prevence kolorektálního karcinomu spočívá hlavně na správném koloskopickém vyšetření. První studie z 90-tých let dokladovaly až 90 % úspěšnost koloskopie v prevenci CRC, avšak výsledky dalších studií již nejsou tak optimistické. Studie sledující pokles úmrtnosti na CRC za 10 let po polypektomii adenomu provedené v období 1980-1990 uvádí pouze 53 % redukci. Intervalové karcinomy představují 3,4 % – 9 % všech CRC a vykytují se hlavně v pravém tračníku. Jako intervalový karcinom je hodnocen CRC nalezený po negativní screeningové či dispenzární koloskopii v čase před doporučenou kontrolní koloskopií.

Efektivitu koloskopie snižuje několik možných faktorů, nejvíce však faktory související s vyšetřujícím lékařem. Uvádí se, že 71 % – 86 % intervalových karcinomů vzniká z přehlédnutých či neúplně odstraněných lézí. Z tohoto důvodu odborné národní i mezinárodní společnosti navrhly různé ukazatele kvality koloskopického vyšetření. Evropská společnosti gastrointestinální endoskopie (ESGE) doporučila v roce 2017 celkem 15 ukazatelů kvality koloskopie a vydala I doporučení pro provádění polypektomie a mukosektomie v tračníku. Americká endoskopická společnost (ASGE) v roce 2015 uvádí 23 ukazatelů a v Evropských doporučeních pro kvalitu screeningu CRC je jich zmíněno 27. Celkem je v těchto doporučeních uvedeno 44 různých ukazatelů kvality koloskopie, které lze dle ASGE doporučení rozdělit na preprocedurální (např. dodržování indikací koloskopie, dispenzárních intervalů, získání souhlasu pacienta s výkonem, úprava antiagregační či antikoagulační léčby, antibiotická profylaxe, provádění výkonu plně kvalifikovaným endoskopistou), intraprocedurální (např. kvalita střevní očisty, zdokumentované dosažení céka, četnost záchytu adenomů, vytahovací čas, vytažení resekovaných neoplázií na histologii, odběry biopsií v indikovaných situacích, pořizování fotodokumentace, monitorace pacienta při sedaci, nutnost používat antidota) a postprocedurální (např. spokojenost pacienta, četnost komplikací, sepsání kompletní zprávy). Česká gastroenterologická společnost vydala doporučení pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii v roce 2016.

Četnost záchytu adenomu (ADR)
Z praktického hlediska nelze sledovat pokles incidence a úmrtnosti na CRC či incidenci intervalových karcinomů. Z tohoto důvodu představuje četnost záchytu adenomu (procento screeningových koloskopií s nálezem alespoň jednoho adenomu) nejlepší, nejspolehlivější a praktický ukazatel kvality koloskopie. Dvě velké studie z Polska a z USA potvrdily souvislost mezi ADR a intervalovým karcinomem. Pacient vyšetřený endoskopistou s ADR pod 20 % měl dle studie z Polska destinásobně vyšší riziko intervalového karcinomu. Podle studie z USA se snižuje riziko intervalového karcinomu o 3 % s nárůstem ADR o 1 %. Měření ADR představuje prioritu při zlepšování kvality koloskopie. K hodnověrnému výpočtu ADR endoskopisty vypovídajícím o jeho schopnostech je zapotřebí alespoň 500 koloskopií. ADR kromě výkonu endoskopisty také nepřímo odráží kvalitu střevní očisty a vytahovací čas.

V pravém tračníku se intervalové karcinomu objevují 2x častěji a také se v něm vyskytují i sesilní polypy menší velikosti. S ohledem na technickou obtížnost vyšetření pravého tračníku se v poslední době zvažuje přínos opakovaného vyšetření P tračníku či dokonce jeho vyšetření v retroflexi. Retroflexe umožňuje vyšetřit sliznici na odvrácené straně haustrálních řas a flexur pro endoskop s prográdní optikou. Tento manévr ale není možno vždy provést a může být spojen s rizikem perforace. Někteří autoři také dokladují zvýšení ADR při vyšetřování tračníku v náplni vodou.

Četnost záchytu polypu (PDR) se může jevit jako snadněji měřitelný ukazatel, ale jeho použití brání dva důvody. Odborné společnosti zatím neustanovily potřebné parametry pro PDR a druhým důvodem je snadné ovlivnění PDR odběrem drobných hyperplastických polypů v rektosigmatu.

ADR má i své limitace, protože endoskopisté se stejným ADR mohou nalézat rozdílný počet adenomů při koloskopii. Přesnějším ukazatelem může být počet adenomů nalezených při koloskopii jako podíl nalezených adenomů počtem provedených koloskopií (MAP, mean adenomas per procedure). Bylo zjištěno, že u endoskopistů se stejnou hodnotou ADR může oscilovat MAP v rozmezí 0,36-0,98. Dalším navrhovaným ukazatelem je podíl nalezených adenomů počtem koloskopií s nálezem alespoň jednoho adenomu (MAP+, mean adenoma per positive procedure). Použitím MAP či MAP+ lze získat pravdivější ukazatel o pečlivosti práce endoskopisty a odhalit tak situace, kdy nález prvního adenomu vede k poklesu pozornosti.

Potřebné parametry pro ADR byly ustanoveny v roce 2002 (≥25 % pro muže a ≥15 % pro ženy). V současných studiích je obvykle dosahováno ADR 40 % – 50 % u populace s průměrným rizikem. Kromě pohlaví ovlivňuje ADR i věk vyšetřovaných. Můžeme tedy v blízké budoucnosti očekávat upřesnění hodnot ADR dle specifických charakteristik vyšetřované populace.

Sledování ADR pro pokročilé adenomy by mohlo mít větší klinický význam, protože tyto léze rychleji progredují do CRC. Studie sledující ADR pro pokročilé adenomy odhalily, že nemusí být vždy soulad mezi ADR pro nepokročilé a pokročilé polypy. Jsou tedy endoskopisté s obvyklým ADR pro nepokročilé adenomy, kteří nalézají málo pokročilých adenomů.

Důležitým nedostatkem ADR je, že nepočítá s pilovitými polypy, které představují cestu pro vznik až 1/3 všech CRC. Záchyt pilovitých lézí je ve srovnání s adenomovými obtížnější. Výskyt pilovitých lézí v pravém tračníku se dle recentních studií uvádí až 13 %. Variabilita v detekci pilovitých lézí je mezi endoskopisty větší (5-18x) ve srovnání s variabilitou ADR (3-4x), nicméně existuje korelace mezi detekcí pilovitých lézí a ADR. ADR může být tudíž validním ukazatelem i pro četnost záchytu adenomových i pilovitých lézí. Parametry pro četnost záchytu pilovitých lézí zatím nejsou určeny a pro tento účel bude nutno kalkulovat pouze s lézemi nalézajícími se proximálně od esovité kličky, abychom vyloučili zkreslení této veličiny hyperplastickými polypy v rektu a esovité kličce.

Četnost intubace céka
Na základě dohodnutých ukazatelů by měl koloskopista dosáhnout céka ve více jak 90 % všech koloskopií a v 95 % screeningových koloskopií ve zdravé populaci. Studie dokazují nižší procento intervalových CRC u endoskopistů s četností intubace céka nad 95 % ve srovnání s endoskopisty s intubací céka pod 80 % a jiné studie prokázaly jako příčinu intervalových karcinomů nedosažení céka ve 27 % a 54 % případů (1).

Vytahovací čas
Doporučený vytahovací čas bez biopsie či polypektomie je nejméně 6 minut. Studie srovnávající vytahovací časy a ADR z Velké Británie zjistila při vytahovacím čase méně než 7 minut a více než 11 minut signifikantní nárůst ADR (42,5 % vs 47,1 %) a o 50 % menší záchyt adenomů v pravém tračníku. Vysvětlením je, že delší vytahovací čas znamená lepší vytahovací techniku s oplachem a odsáváním reziduálních tekutin a střevního obsahu, optimální distenzi tračníku, řádné vyšetřování proximální strany slizničních řas.

Kvalita střevní očisty
Kvalita střevní očisty se hodnotí po oplachu a odsátí zbytkové stolice a tekutin a musí být součástí zprávy. K posuzování střevní očisty se obecně doporučuje používat validované škály (Boston či Otawa Bowel Preparation Scale, Aronchic Scale). V praxi se však zatím nejvíce používá subjektivního kvalitativní ohodnocení ať již ve čtyřstupňové či alespoň dvoustupňové (adekvátní, neadekvátní) založené na možnosti endoskopisty detekovat polypy >5 mm. V případě neadekvátní střevní očisty u screeningové koloskopie je nutné její zopakování s optimalizací režimu střevní přípravy stran výběru preparátu a způsobu jeho podání, tedy preferenčně děleně. V ASGE doporučeních se udává potřeba dosáhnout četnosti výskytu neadekvátní střevní očisty <15 %.

Inkompletní snesení adenomu
Studie prokazují, že intervalové karcinomy mohou být přičteny inkompletnímu snesení neoplázie v 10-30 % případů. Není prokázána souvislost mezi ADR a inkompletním snesením adenomu. Studie CARE vyhodnotila snesení 346 sesilních či plochých polypů od 5 do 20 mm velkých. Inkompletní resekce byla zjištěna v 10,1 % případů s velkou variabilitou mezi endoskopisty od 6,5 % do 22,7 %. Pilovité léze ve srovnání s adenomovými byly nekompletně resekovány častěji (31 % vs 7,2 %). V poslední době se upřednostňuje snášení drobných (do 5 mm) a malých (do 9 mm) polypů pomocí polypektomické kličky za studena. Tato technika je bezpečnější i z hlediska krvácivých komplikací.

Perforace a krvácení po polypektomii
Perforace je považována za nejzávažnější komplikaci koloskopie a při vyhodnocování její četnosti musíme zohlednit diagnostické a terapeutické výkony. Letalita na perforaci tračníku při koloskopii se udává 5 %. Za přijatelné se považuje < 1 perforace na 500 neselektovaných a < 1 perforace na 1000 screeningových koloskopií. Za přijatelnou frekvenci pro krvácení po polypektomii se považuje < 1 %. Pro polypy nad 2 cm velké v pravém tračníku je riziko krvácení až 10 %. Většina (> 90 %) krvácení po polypektomii by měla být řešena konzervativně či endoskopicky bez nutnosti chirurgického výkonu.

Určení termínu dispenzární koloskopie
Po provedené koloskopii či po zjištění výsledku histologického vyšetření snesených či bioptovaných lézí je zapotřebí určit termín další dispenzární či screeningové koloskopie. Pečlivé vyšetření co největší části povrchu sliznice tračníku, pro které je nezbytná adekvátní střevní očista, je důležitým předpokladem efektivity a bezpečnosti doporučeného intervalu mezi další koloskopií. Intervaly jsou uvedeny dpourčních České gastroenterologické společnosti z roku 2016.

Program kvality

Prvním krokem v programu kvality je určení sledovaných parametrů, následované určením způsobu jejich přesného a stálého měření, sledování a vyhodnocování. Pro skutečné určení frekvence komplikací koloskopie je nutné používat aktivní systém tyto příhody zachycující, jednou z možností je i hlášení nemocným. Nejdůležitější parametry kvality koloskopie představuje ADR, dodržování správných dispenzárních intervalů po polypektomii a resekci tračníku pro karcinom a 10-ti letého intervalu mezi screeningovými koloskopiemi u pacienta s průměrným rizikem po negativní koloskopii při adekvátní střevní očistě a četnost dosažení céka a fotodokumentace z výkonu. Sběru dat napomáhá standardizovaný elektronický způsob zapisování nálezů pomocí strukturovaného textu.

Po vyhodnocení se určí, zda je zapotřebí provést zlepšení k dosažení kvalitnější koloskopie. Např. v sousedním Rakousku se každý rok kontrolují tři zprávy každého endoskopisty zapojeného do screeningového programu. Endoskopista předloží celý popis vyšetření i všechny doprovodné informace (histologický nález, endoskopické obrázky, …) Pokud se zjistí nesprávné zadání či neúplná dokumentace, musí endoskopista předložit k posouzení dalších 5 náhodně vybraných nálezů. Při nálezu dalších neshod je endoskopista ze screeningového programu vyřazen.

Prvním doporučeným opatřením při nízkém ADR je vyhodnocení kvality střevní očisty a přejití na dělenou střevní očistu, pokud se již nepoužívá. Následuje edukace o vzhledu neoplázií v tračníku se zaměřením na léze ploché, vkleslé a pilovité. Dalším opatřením je optimalizace vytahovací techniky s bedlivým obhlížením co největší části slizničního povrchu tračníku.

Literatura

1. Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. World J Gastroenterol. 201414;20(14):3825-34.
2. Fayad NF, Kahi CJ. Colonoscopy quality assessment. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2015;25(2):373-86.
3. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012;366(8):687-96.
4. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. Gut. 2015;64(8):1257-67.
5. Falt P, Urban O, Suchánek Š et al. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou kolposkopii. Gastroent Hepatol 2016; 70(6): 523–538
6. Kaminski MF, Thomas-Gibson S, Bugajski M et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy. 2017;49(4):378-397.
7. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017;49(3):270-297.
8. Rembacken B, Hassan C, Riemann JF et al. Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy. 2012;44(10):957-68.
9. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J et al. Quality indicators for colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2015;81(1):31-53.
10. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group, von Karsa L, Patnick J, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. Endoscopy. 2013;45(1):51-9.
11. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. N Engl J Med. 2010 13;362(19):1795-803.
12. Corley DA, Jensen CD, Marks AR et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. N Engl J Med. 2014 Apr 3;370(14):1298-306.
13. Kahi CJ, Li X, Eckert GJ, Rex DK. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. Gastrointest Endosc. 2012;75(3):515-20.
14. Cohen J, Sawhney MS. Driving up the adenoma detection rate: is it time to make a U-turn? Endoscopy. 2017;49(4):319-320.
15. Hyun Seok Lee, Seong Woo Jeon, Hye Yoon Park et al. Improved detection of right colon adenomas with additional retroflexion following two forward-view examinations: a prospective study. Endoscopy 2017;49(4): 334-341.
16. Klare P. Adenoma detection rate – is it all about adding water? Endoscopy. 2017;49(5):427-428.
17. Cadoni S, Falt P, Rondonotti E et al. Water exchange for screening colonoscopy increases adenoma detection rate: a multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. Endoscopy. 2017;49(5):456-467.
18. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2013;45(2):142-50.
19. Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF et al. Bowel preparation before colonoscopy. Gastrointest Endosc. 2015;81(4):781-94.
20. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. Gastroenterology. 2013 Jan;144(1):74-80.
21. Regula J, Pietrzak A. Show me how you remove small polyps and I'll tell you who you are. Endoscopy. 2015;47(10):876-7.
22. Matsuura N, Takeuchi Y, Yamashina T et al. Incomplete resection rate of cold snare polypectomy: a prospective single-arm observational study. Endoscopy. 2017;49(3):251-257.
23. Lee CK, Shim JJ, Jang JY. Cold snare polypectomy vs. Cold forceps polypectomy using double-biopsy technique for removal of diminutive colorectal polyps: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol. 2013;108(10):1593-600.
24. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-Colonoscopic surveillance following adenoma removal. Endoscopy. 2012;44 Suppl 3:SE151-63.
25. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2013;45(10):842-51.
26. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ eeta al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2012;143(3):844-57.
27. Werlang ME, Francis DL, Wallace MB. „Seek and you shall find" The Bible, Matthew 7:7. Endoscopy. 2017;49(8):729-731
28. Waldmann E, Gessl I, Sallinger D eet al. Trends in quality of screening colonoscopy in Austria. Endoscopy. 2016;48(12):1109.

Výsledky screeningu KRK

as. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.
Interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,
Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Take home message

1. ČR patří mezi země s nejvyšším výskytem KRK v mezinárodním měřítku
2. Screening KRK v ČR je spojen s redukcí incidence a mortality tohoto onemocnění
3. zavedení populačního screeningového programu vedlo ke zvýšení celkové účasti cílové populaci na screeningu KRK
4. indikátory kvality kolonoskopie jsou v ČR splňována v souladu s Evropským doporučením

V ČR probíhá screening KRK v rámci Národního screeningového programu, který byl založen v roce 2000. Do programu jsou zapojeni kromě praktických lékařů také gynekologové. Program využívá kombinaci dvou screeningových metod – TOKS a kolonoskopie. Od roku 2013 jsou používány výhradně imunochemické TOKS, které jsou charakterizované jednodušší manipulací, absencí diety a vyšší senzitivitu v porovnání s guajakovými testy. Kolonoskopie probíhají v Centrech pro screeningovou kolonoskopii, které musí splňovat přísná kritéria kvality a jsou pravidelně akreditována. Asymptomatickým jedincům s negativní osobní a rodinnou anamnézou kolorektální neoplázie je ve věku 50 let nabízen cestou praktického lékaře nebo gynekologa imunochemický TOKS 1× ročně a v případě pozitivního výsledku následuje TOKS pozitivní kolonoskopie. Od 55 let se můžou jedinci rozhodnout buď pro pokračování v absolvování TOKS ve dvouletém intervalu, nebo přímo absolvování tzv. screeningové kolonoskopie, která je v případě negativního nálezu zopakována v 10letém intervalu. Toto doporučení neplatí pro jedince s familiárním výskytem KRK, tj. jedince s rodinnou anamnézou KRK nebo pokročilého adenomu u příbuzného 1.stupně ve věku pod 60 let, kdy je doporučována screeningová kolonoskopie od 40 let věku nebo 10 let před diagnózou u jejich příbuzného.

V roce 2014 bylo zahájeno adresné zvaní jedinců, kteří se chronicky neúčastní screeningového programu KRK. Tím došlo k posunu stávajícího nastavení screeningu v ČR od oportunního screeningového programu (zaměřeného pouze na motivované jedince) k populačnímu screeningovému programu, kde by měl být každý jedinec z cílové populace identifikován a individuálně pozván ke screeningu KRK. V ČR platí určitá varianta populačního screeningového programu, kdy ke screeningu KRK jsou zváni pouze jedinci, kteří se dlouhodobě neúčastní screeningového programu. Program zvaní je koordinován Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s plátci zdravotní péče a s odbornými lékařskými společnostmi.

Efektivitu screeningu KRK lze hodnotit použitím epidemiologických mikro-simulačních modelů používaných například v USA. Tyto modely dokážou predikovat nejenom prevalenci KRK, ale také predikují vliv screeningu na incidenci a mortalitu KRK. Základním principem těchto modelů je zpracování a porovnávání epidemiologických dat v populaci, jakými jsou výskyt rizikových faktorů KRK (např. kouření, obezita), výsledky screeningu KRK a efektivita léčby KRK v populaci. V ČR tyto mikrosimulační modely nelze uplatnit z důvodu absence propojení jednotlivých sběrných dat z 3 databází (Registr screeningových kolonoskopií, Databáze zdravotních pojišťoven a Národní onkologický registr). Přesné určení vlivu organizovaného screeningového programu na incidenci a mortalitu KRK v ČR tedy můžeme odhadovat pouze nepřímo na základě epidemiologických ukazatelů. Tyto data ukazují klesající tendenci v incidenci a mortalitě KRK od zahájení screeningového programu v ČR a prodloužení přežívání pacientů s KRK

Během prvního roku působení populačního screeningu KRK bylo osloveno 1 500 897 jedinců (52,7% cílové populace). Na pozvání k účasti na screeningovém programu odpověděla téměř pětina osob (17,3%) absolvováním TOKS či screeningové kolonoskopie. V druhé polovině roku 2014 obdrželo 95 097 pojištěnců druhý zvací dopis, na základě, kterého se více než desetina (11,8%) dostavila k vyšetření. Mezi faktory, které byly spojeny s nižší adherencí, patřilo mužské pohlaví, mladší věk, nižší vzdělání a příslušnost k etnické menšině. Zavedením adresného zvaní došlo v roce 2014 k významnému vzestupu pokrytí cílové populace na 30,8% (nárůst o 4,3% oproti roku 2013) a celkové pokrytí screeningem se v současnosti pohybuje kolem 30% [**obr. č. 2]**. Díky adresnému zvaní došlo k nárůstu počtu vyšetření TOKS o 30% a screeningových kolonoskopií až o 87% v porovnání s rokem 2013. Tento nárůst vyšetření se projevil zvýšením detekce adenomů o 42% a karcinomů o 20% v porovnání s rokem 2013. První fáze adresného zvaní vyvolala pozitivní odezvu v cílové populaci a vedla k zvýšenému záchytu kolorektální neoplázie ve screeningové populaci.

Od zavedení Národního registru screeningových kolonoskopií v roce 2006 do března 2016 bylo v rámci screeningu KRK provedeno (resp. dosud do registru zadáno) 211 380 kolonoskopií, přičemž 169 070 bylo TOKS pozitivních a 42 310 screeningových kolonoskopií. U TOKS pozitivní kolonoskopie činil záchyt adenomů (adenoma detection rate, ADR) 37,0% (celkem 62 539 jedinců s adenomy) a 27,2% u screeningové kolonoskopie (celkem 11 517 jedinců). V průběhu let došlo k postupnému zvyšování ADR u TOKS pozitivních kolonoskopií (z 29,6% v roce 2006 na 37,0% v roce 2016). Tento ukazatel je příznivým faktorem redukce intervalových karcinomů. Dle Evropských doporučení by ADR nemělo být nižší než 20%. U 7 143 pacientů (3,4%) byl v rámci screeningového programu nalezen karcinom. V detekci karcinomů, na rozdíl od adenomů, je patrný sestupný trend. Dochází ke snížení podílu pacientů s KRK z 6,3% v roce 2006 na 3,4% v roce 2016. Procento úspěšných celkových kolonoskopií dosáhla u TOKS pozitivních kolonoskopií 94,7%, respektive 97,7% u screeningových kolonoskopií. V letech 2006-2015 bylo hlášeno 158 případů perforace (0,08% všech vyšetření) a 781 závažných krvácení (0,8% ze všech polypektomií). Tyto výsledky jsou obdobné jako v ostatních Evropských zemích a odpovídají vysoké kvalitě kolonoskopických vyšetření.

Organizovaný screeningový program KRK, zejména na populační úrovni, snižuje incidenci a mortalitu KRK. Přímé důkazy nejsou v ČR k dispozici, nicméně efektivitu screeningu lze pozorovat na základě nepřímých, epidemiologických důkazů. Vzhledem k patogenezi onemocnění by měl že každý jedinec ve věku nad 50 let absolvovat screeningové vyšetření na KRK. Kromě záchytu prekancerosních lézí ovlivňuje screening také terapii KRK, kdy léčba KRK je mnohem efektivnější v časných stádií onemocnění. Důležitým faktorem efektivity screeningového programu KRK je vysoká účast cílové populace na screeningu. Zavedením adresného zvaní došlo k navýšení účasti populace na screeningu KRK a k vyššímu záchytu kolorektální neoplázie. I přes nárůst kolonoskopických vyšetření zůstává poměr jejich komplikací v ČR na nízké úrovni.

Literatura

1. Dušek L, Májek O, Mužík J et al. Epidemiologie a populační screening nádorů tlustého střeva a konečníku v České republice na podkladě nově dostupných dat. Gastroent Hepatol 2015; 69(6): 509– 517.
2. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, et al. Precancerous colorectal lesions (Review)Int J Oncol. 2013;43:973–984.
3. Suchanek S, Grega T, Ngo O, et al. How significant is the association between metabolic syndrome and prevalence of colorectal neoplasia? World J Gastroenterol. 2016; 22(36):8103-11.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136(5): E359– E386.
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr (NOR). [online]. Dostupné z: www.uzis.cz/ registry-nzis/nor.
6. Pavlík T, Májek O, Büchler T et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. Cancer Epidemiol 2014; 38 (1): 28–34.
7. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008; 135(1):82-90.
8. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004; 351(26):2704-14.
9. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. J Natl Cancer Inst 2011; 103(17):1310-22.
10. Heresbach D, Djabbari M, Riou F, et al. Accuracy of computed tomographic colonography in a nationwide multicentre trial, and its relation to radiologist expertise. Gut 2011; 60(5):658-65.
11. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. Gastroenterology 2015; 148(5):948-957.
12. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. Clin Biochem 2014;47(10-11):921-39.
13. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375(9726): 1624– 1633.
14. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. World J Gastrointest
15. Endosc 2016; 8(5): 252–258.
16. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E, et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. Gut. 2014 Jul;63(7):1112-9.

4. NÁRODNÍ KONGRES
O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

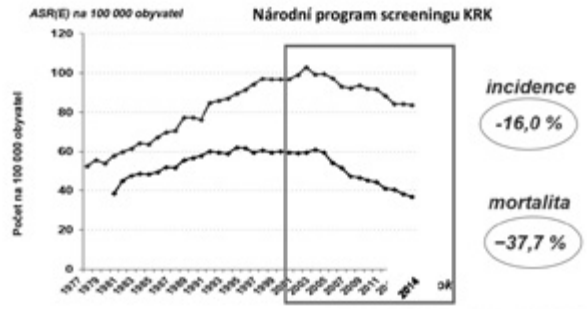
Výsledky screeningu kolorektálního karcinomu v Česká republice

Š. Suchánek

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

Pozn.

Podílí se screening KRK na příznivých epidemiologických datech?



Zdroj: Národní onkologický registr

Pozn.

Efektivita screeningu KRK v České republice

- přímé důkazy nejsou k dispozici
- individuální data, chybí propojení registrů
  - Registr screeningových kolonoskopií
  - Databáze zdravotních pojišťoven
  - Národní onkologický registr
- důkazy nepřímé
  - populační epidemiologická data

Pozn.

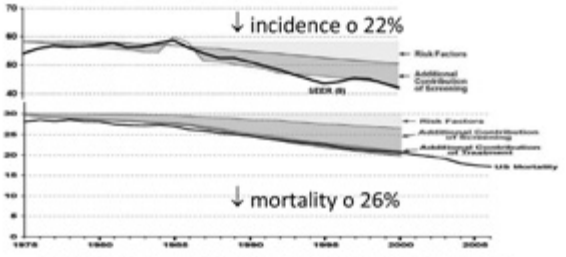
National Cancer Institute
mikrosimulační modely

- CISNET (Cancer intervention and Suirveillance modeling network)
- MISCAN (počítačový model)
  - simuluje progresi kolorektálního onemocnění u velké populace jedinců
  - epidemiologické data
  - rizikové faktory, screening KRK, efekt terapie

Zauber AG et al. Dig Dis Sci 2015

Pozn.

Příčiny redukce incidence a mortality



SEER = Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program USA

	rizikové faktory	screening	terapie
incidence	50 %	50 %	...
mortalita	35 %	53 %	12 %

Zauber AG et al. Dig Dis Sci 2015

Pozn.

Efektivní screening KRK

- výběr vhodné screeningové metody
  - neinvazivní (gTOKS, FIT)
  - invazivní (kolonoskopie, sigmoideoskopie)

- nastavení screeningového programu
  - organizovaný: národní instituce, evaluace
  - populační: pokrytí cílové populace 45 – 65%

EU guidelines for CRC screening and diagnosis, 2010

Pozn.

Národní program screeningu KRK v České republice

- od roku 2014 dominance iTOKS (FIT) testů
  - vyšší senzitivita
  - vyšší compliance ➡ vyšší účast cílové populace
- věk 50 – 54 let:
  - iTOKS jednoročně (TOKS-pozitivní kolonoskopie)
- věk ≥ 55 let:
  - iTOKS á 2 roky (TOKS-pozitivní kolonoskopie)
  - screeningová kolonoskopie á 10 let

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Heterogenita imunochemických testů

- variabilita cut-off: 50 – 200 ng/ml
- ↓cut-off ➡ ↑pozitivita ➡↑kolonoskopií ➡↑ čekací doba
- vysoká falešná pozitivita
- neoficiální „šedý" screening
  - pozitivní FIT ≠ FIT-pozitivní kolonoksopie

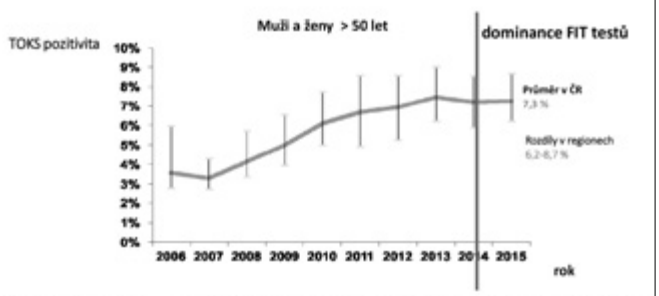
- řešení
  - standardizace cut-off: 75 – 100 ng Hb/ml pufru
  - přechod na nové jednotky: µg Hb/g stolice

Navarro M, et al. WJG 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

TOKS pozitivita v čase



- **Holandsko – TOKS pozitivita 12,2% (nízké cut off 15 µg Hb/g stolice)**

Zdroj: Registr zdravotních pojišťoven

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Registr screeningových kolonoskopií

- od r. 2006 on-line databáze
- 188 center pro screeningovou kolonoskopii
  - minimálně 100 preventivních kolonoskopií ročně (od r. 2017)

Zdroj: Registr screeningových kolonoskopií

Pozn.

Preventivní kolonoskopie

Rok	Kolonoskopie	Adenomy	Podíl	Karcinomy	Podíl
2006	5 320	1 575	29,6%	335	6,3%
2007	5 676	1 636	28,8%	337	5,9%
2008	7 457	2 368	31,8%	445	6,0%
2009	13 072	4 125	31,6%	622	4,8%
2010	22 728	7 310	32,2%	871	3,8%
2011	24 708	8 301	33,6%	776	3,1%
2012	25 630	8 947	34,9%	812	3,2%
2013	26 940	10 126	37,6%	867	3,2%
2014	38 128	14 416	37,8%	1 042	2,7%
2015	37 330	14 081	37,7%	969	2,6%
2016	37 939	13 696	36,1%	904	2,4%
2017*	2 576	838	32,5%	42	1,6%
Total	247 504	87 419	35,3%	8 022	3,2%

Populační screeningový program

Zdroj: Registr screeningových kolonoskopií

Pozn.

Preventivní kolonoskopie
indikátory kvality

- jsou splňovány doporučené limity
- jsou realizovatelné v běžné klinické praxi

	ČR	EU doporučení
adekvátní kvalita střevní očisty	93,3%	≥ 90%
podíl totálních kolonoskopií	96,2%	≥ 90 %
ADR	35,3%	≥ 25 %

Registr screeningových kolonoskopií
EU guidelines for CRC screening and diagnosis, 2010

Pozn.

„Populační" screeningový program v ČR

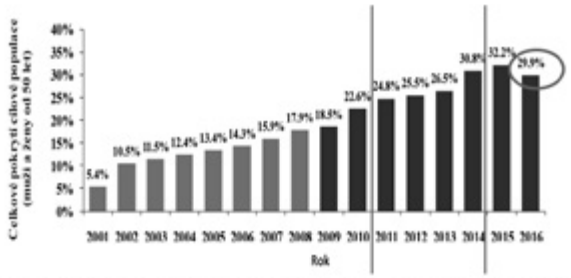
Varianta populačního programu (od r. 2014)

1. praktičtí lékaři a gynekologové
   - TOKS → TOKS+ kolonoskopie (50-54 let)
   - screeningová kolonoskopie (≥ 55 let)
2. adresné zvaní cestou zdravotních pojišťoven
   - databáze zdravotních pojišťoven („birthday invitation")
   - jedinci nevyšetření screeningovou metodou (KS 5 let/ TOKS 3 roky)

VSTUPNÍ KRITÉRIA generován dopis → ZASLÁNÍ DOPISU zaznamenání datumu → KONTROLA VÝSLEDKU po 1 roku od pozvání → OPĚTOVNÉ POZVÁNÍ neabsolvován screening

Pozn.

Pokrytí cílové populace



- 2010: nový dizajn (FIT, screeningová kolonoskopie, zapojení gynekologů)
- 2014: zavedení populačního screeningového programu, dominance FIT
- 2016: 6 měsíční pauza v adresném zvaní

Zdroj: Institut biostatistiky a analýz Brno

Pozn.

Populační screeningový program definice

- každý jedinec z cílové populace je identifikován a individuálně pozván ke screeningu KRK
- strategie screeningu zakotvená v zákoně (směrnice, věstník)
  - financování z veřejných zdrojů
- organizace pomocí týmu odborníků na národní nebo regionální úrovni
- varianta: pozvání pouze jedinců, kteří se neúčastní screeningu (ČR)

EU Council Recommendation on Cancer Screening 2017

Pozn.

Populační screeningové programy v EU

- 19 zemí
- „call-recall" systém
- aktivní zvaní
- pokrytí cílové populace
  - Holandsko 68,2%
  - Slovinsko 60,4%
  - .... (průměr 40 - 45%)
  - ČR 29,9%
  - Chorvatsko 19%

EU Council Recommendation on Cancer Screening 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Jak dosáhnout adekvátní účasti populace?

- „Self system screening test" (Holandsko + Slovinsko)
  - odeslání FIT každému jednotlivcovi (home-kit)
  - domácí test – odeslání do centrální laboratoře
  - výsledek odeslán pacientovi + praktickému lékaři

Země	Cílová skupina	Screeningový test a interval	Populační program	Účast cílové populace	Cut off µg/gr
Holandsko	55-75 let	FIT á 2 roky	ANO	68,2 %	15-49
Slovinsko	50-74 let	FIT á 2 roky	ANO	60.4 %	20
Německo	50-74 let	50-54let: gTOKS/FIT á 1 rok ≥55 let: gTOKS/FIT á 2 roky nebo kolonoskopie á 10let	NE	-	-

Navarro M, et al. WJG 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

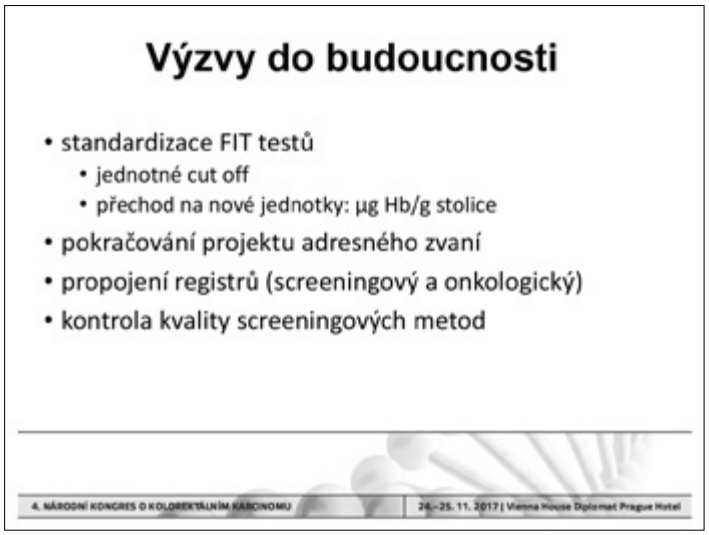
Pozn.

Aktuální problémy screeningu KRK

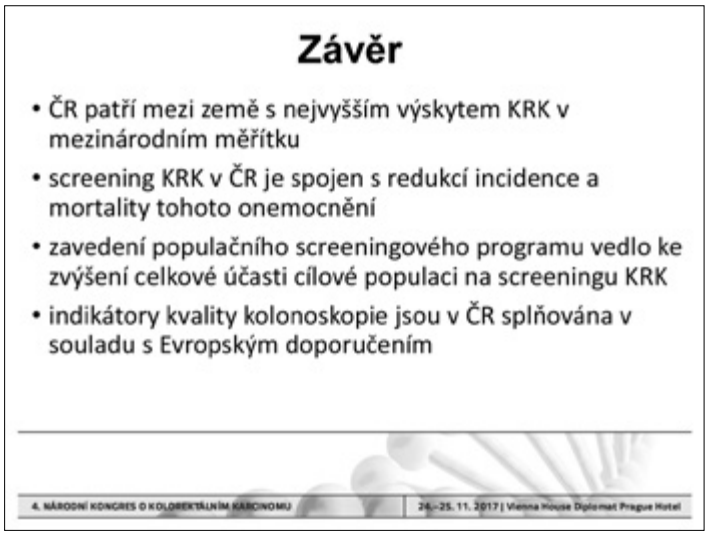
- heterogenita FIT testů
  - optimální cut off
- pokračování projektu adresného zvaní
- „šedý" screening
- legislativní úprava screeningového programu
  - aktualizace Věstníku MZ ČR
  - kontrola kvality screeningových metod
  - motivovanost

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Výzvy do budoucnosti
• standardizace FIT testů
• jednotné cut off
• přechod na nové jednotky: µg Hb/g stolice
• pokračování projektu adresného zvaní
• propojení registrů (screeningový a onkologický)
• kontrola kvality screeningových metod
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Závěr
• ČR patří mezi země s nejvyšším výskytem KRK v mezinárodním měřítku
• screening KRK v ČR je spojen s redukcí incidence a mortality tohoto onemocnění
• zavedení populačního screeningového programu vedlo ke zvýšení celkové účasti cílové populaci na screeningu KRK
• indikátory kvality kolonoskopie jsou v ČR splňována v souladu s Evropským doporučením
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Spolupráce endoskopisty a chirurga v léčbě lokální reziduální neoplázie

prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
Vítkovická nemocnice, Ostrava
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové
Lékařská fakulta OU v Ostravě

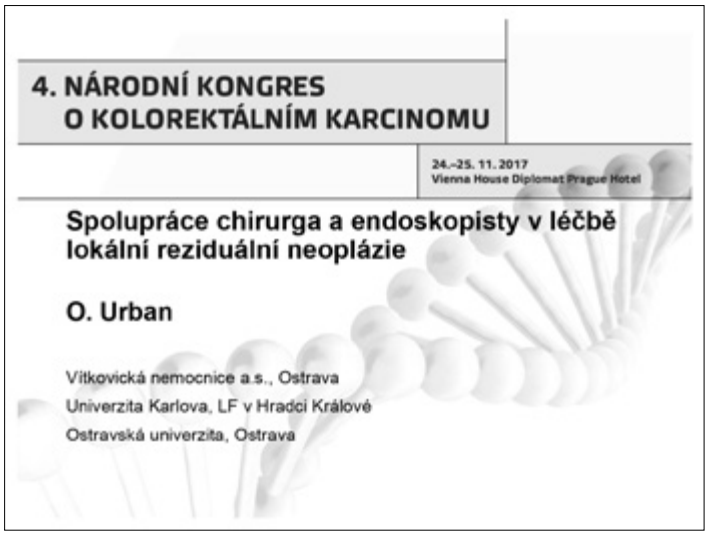
Take home message

1. Lokální reziduální neoplázie se po endoskopické slizniční resekci vyskytuje ve 20%
2. Rizikem lokální reziduální neoplázie je progrese do invazivního karcinomu
3. Celkem 91% lokálních reziduálních neoplázií lze vyřešit endoskopicky v průběhu 1 výkonu
4. K chirurgické léčbě zůstává 5% lokálních reziduálních neoplázií

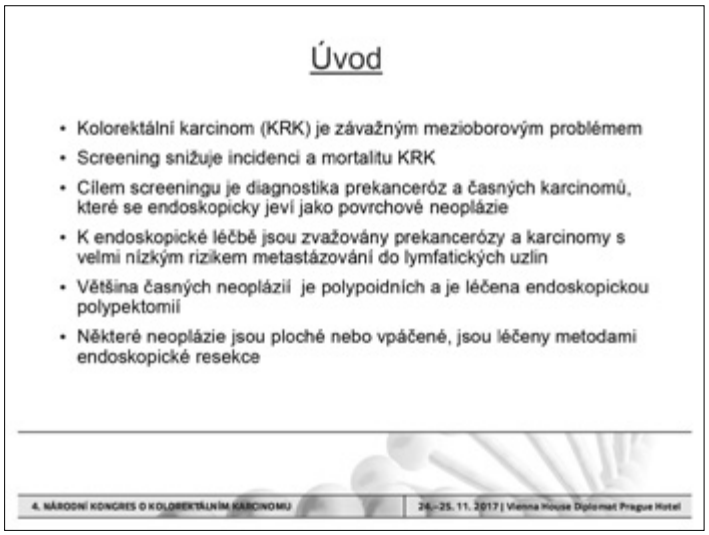
Konečným cílem endoskopické polypektomie (EPE), endoskopické slizniční resekce (EMR) a endoskopické submukózní disekce (ESD) je prevence kolorektálního karcinomu (KRK) a nechirurgická léčba jeho časných stádií. Nicméně se ukazuje, že reziduální riziko KRK u pacientů po EMR zůstává ve srovnání s normální populací 3,6–4,3krát vyšší [1,2]. Tento jev je částečně přisuzován inkompletní resekci, která je příčinou vzniku lokální reziduální neoplázie (LRN) a následně KRK v místě (jizvě) po resekci. Nemocní po EMR jsou proto koloskopicky dispensarizováni za účelem včasné detekce a léčby LRN. Jizva po EMR nebo ESD se většinou projevuje jako plochý vybledlý okrsek sliznice s přerušením pravidelné vaskulární sítě a s radiálním sbíháním okolních řas. Vzor jamek (pit pattern) bývá normální (typ I), někdy lze pozorovat poněkud větší, místy splývající jamky, tzv. regenerativní vzor jamek. LRN se projevuje jako ohraničené vyvýšené nebo ploché ložisko různé velikosti uvnitř jizvy s dobře patrnou demarkační linií mezi neoplastickým (typ III, IV) a normálním vzorem jamek. Mezinárodní doporučení stanovují interval první dispenzární koloskopie 6 (2–12) měsíců [3-5]. Podle jedné ze studií má jediná kontrolní koloskopie potenciál snížit riziko KRK na úroveň běžné populace [1]. Zmíněná strategie je však pro pacienta zatěžující, ekonomicky náročná a počítá se spoluprací nemocných při dispenzárních vyšetřeních. Z uvedeného vyplývá, že LRN je možné považovat za zásadní limitaci metody EMR. Bylo prokázáno, že reziduální adenomová tkáň rychle proliferuje a může se stát základem karcinomu [6]. Jedna experimentální práce navíc ukázala, že elektrokauterizace stimuluje buněčnou proliferaci [7]. Podle recentní metaanalýzy se LRN vyskytuje u 3(0–18) % neoplázií ošetřených EMR a u 20 (5–54) % po ošetření piecemeal EMR (EPMR) [3]. Tato čísla korespondují s výskytem 22 % v naší vlastní prospektivní studii [8]. V další studii jsme ukázali, že standardizace léčebného postupu vedla k úspěšné eradikaci LRN v 91% případů po jediném endoskopickém ošetření [9]. To je v souladu s literárními daty, kdy například v metaanalýze Belderbose et al. bylo dosaženo eradikace LRN v 91 % případů při průměrném počtu endoskopických ošetření 1,2. Chirurgickou léčbu muselo podstoupit pouze 1 % pacientů [3]. Význam biopsie z jizvy po EMR podtrhuje rovněž několik případů submukózní rekurence po EPMR intraepiteliální a intramukózní neoplázie popsaných v literatuře. Pravděpodobným vysvětlením je chyba histologického stagingu v podmínkách piecemeal resekce. Histologické vyšetření rovněž umožňuje jednoznačné odlišení LRN od tzv. klipového artefaktu (post-EMR scar clip artifact, ESCA), který byl pozorován u 47 % klipem ošetřených lézí a prezentuje se jako hladký nodulus se stejným vzorem jamek, jaký vykazuje okolní sliznice. Několik prací prokázalo, že nejdůležitější prevencí LRN je R0 resekce, definovaná histologicky nepřítomností neoplastické tkáně v horizontálním a vertikálním resekčním okraji. Tohoto zlatého standardu EMR však v klinické praxi nelze vždy dosáhnout. Hlavním důvodem je, že léze velikosti ≥ 20–30 mm jsou mimo Asii většinou léčeny piecemeal technikou. Po EPMR nelze vždy vybavit všechny resekované části léze k histologickému vyšetření, které je navíc zatíženo nepřesností pro obtíže s orientací okrajů resekátů. Všeobecně je akceptován názor, že EPMR znemožňuje posouzení R0 a v případě invazivního karcinomu považujeme všechny piecemeal resekce za z definice nekurativní. K vyřešení problému rekurence po piecemeal resekci začali japonští autoři používat v kolon a rektu metodu ESD. Díky své technické odlišnosti umožnuje ESD en bloc resekci lézí ≥ 20–30 mm. Důsledkem en bloc resekce je zanedbatelně nízký výskyt LRN v 0–2% [10]. Velikost léze de facto přestává být limitem endoskopické léčby. Metoda ESD je však v západních zemích zatížena vysokým rizikem perforace. V naši vlastní studii s 27 ESD v rektu se LRN vyskytla u 2/23 (8%) nemocných. Významnou novinkou v léčbě LRN je endoskopická transmurální resekce (EFTR), která se jeví efektivní také v našich podmínkách.

Literatura

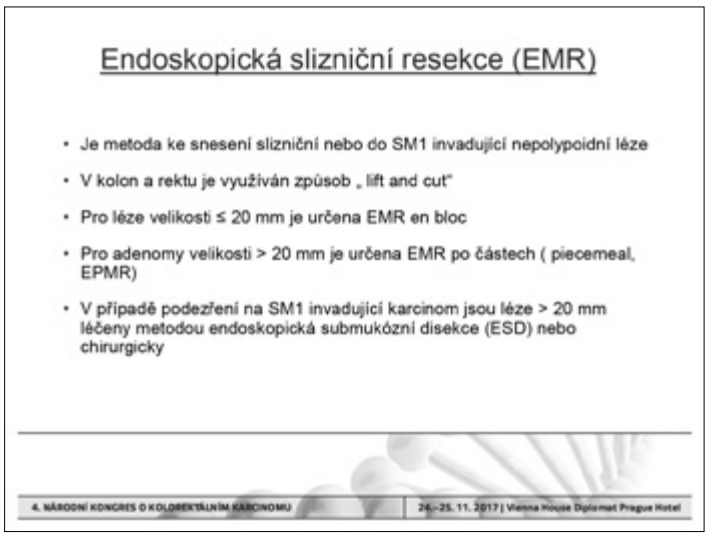
1. COTTET,V, JOOSTE, V, FOURNEL, I. et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. Gut. 2012, 61(8), 1180-6.
2. ATKIN, W.S, MORSON, B.C, CUZICK, J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med. 1992, 326(10), 658-62.
3. BELDERBOS, T.D, LEENDERS, M, MOONS, L.M. et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. Endoscopy. 2014, 46(5), 388-402.
4. LIEBERMAN, D.A, REX, D. K, WINAWER, S.J. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2012, 143, 844-857.
5. CAIRNS, S.R, SCHOLEFIELD, J.H, STEELE, R.J. et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. 2010(59), 666-689.
6. MATSUDA, K, MASAKI, T, ABO,Y. et al. Rapid growth of residual colonic tumor after incomplete mucosal resection. J Gastroenterol. 1999, 34(2), 260-3.
7. KUNIHIRO, M, TANAKA, S, HARUMA, K. et al. Electrocautery snare resection stimulates cellular proliferation of residual colorectal tumor: an increasing gene expression related to tumor growths. Dis Colon Rectum. 2000, 43, 1107-1115.
8. URBAN, O, KIJONKOVA, B, KAJZRLIKOVA, I.M. et al. Local residual neoplasia after endoscopic treatment of laterally spreading tumors during 15 months of follow-up. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013, 25(6), 733-8.
9. URBAN, O, PIPEK, B, MIKOVINY-KAJZRLIKOVA, I. et. al. The efficacy of treatment of local residual neoplasia under standardized conditions.Vnitr Lek, 2016, 62(5), 365-9.
10. TOYONAGA, T, MAN-I, M, FUJITA,T. et al. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum. Endoscopy. 2010, 42(9), 714-22.



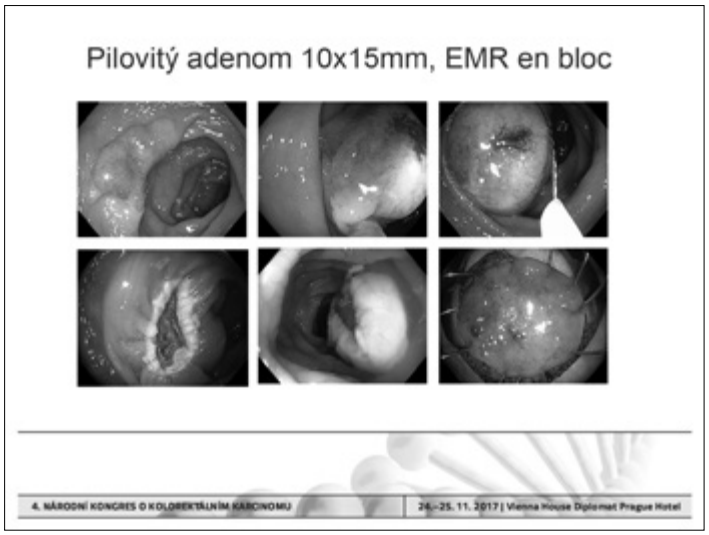
Pozn.



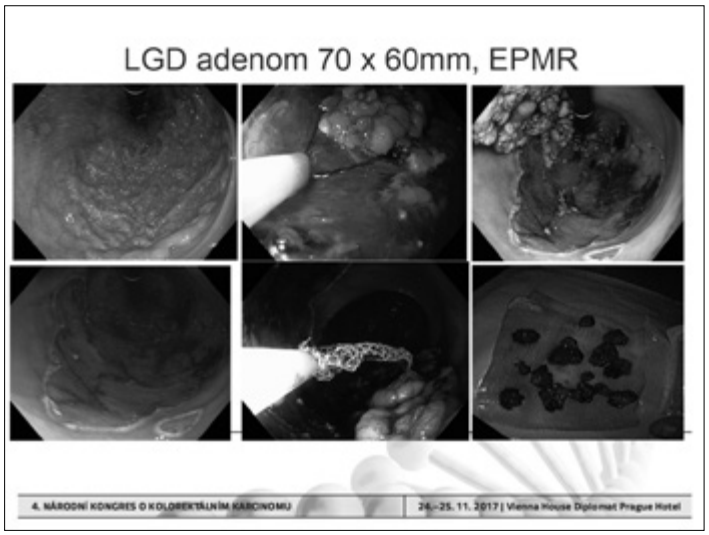
Pozn.



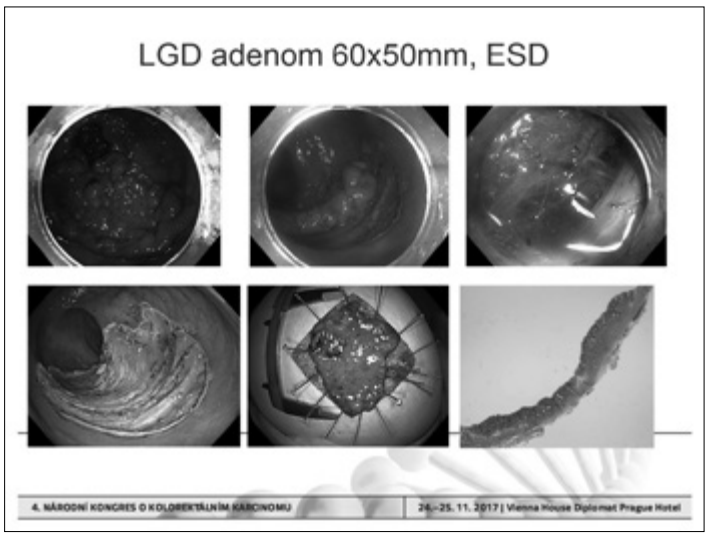
Pozn.



Pozn.

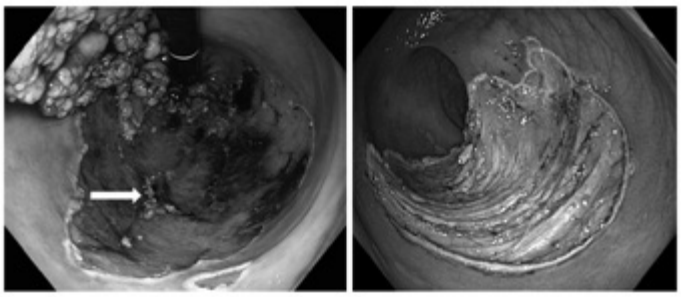


Pozn.



Pozn.

Spodina po EPMR vs. spodina po ESD



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kdy vstupuje do hry chirurg?

- Léčba endoskopicky intaktní léze
- Sekundární léčba následující po endoskopické
- Komplikace endoskopické léčby
- Lokální reziduální neoplázie

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Primární chirurgické řešení (NE!)

Chirurgie benigních kolorektálních lézí

n =175
rektum + sigma 97, otevřeně 49, laparo 90, TEM 22
Komplikace 24 %
Reoperace 10 %
Mortalita 1 pacient

LE Roy et al. Endoscopy 2016, 48:263-270
Kiryama S et al. Endoscopy 2012;44: 1024-30

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Komplikace kolorektální chirurgie u seniorů

n = 36 767 (> 70let)
38% > 80 let

30denní mortalita 31%
Roční mortalita 52%
Reoperace 6,3%

Mamidanna et al. Disease colon rectum 2012. 55(7), 788-96

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Chirurgické řešení (ANO!)

- Mnohočetné léze
- Technicky neschůdná léze (1,3%)
- Podezření na SM invazi (2,7%) vs. ESD
- Přání pacienta (nesouhlas s dispensarizací)

- Neúplná (R2) resekce (6%) vs. tsEMR
- Resekce high-risk léze , tzv. nekurativní resekce (5,4%)
- Endoskopicky neřešitelná komplikace

Nezkušenost endoskopisty není indikací k chirurgické léčbě, ale ke konzultaci expertního endoskopisty

Tate DJ et al. Endoscopy 2017, 49: 888-898

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Mortalita submukózně invadujících low-risk a high-risk kolorektálních karcinomů

	LOW-RISK SM-CRC		HIGH-RISK SM-CRC	
	Without Surgery (N=120)	With aditional surgery (N=6)	Without surgery (N=106)	With aditional surgery (N=196)
Rekurence, n(%)	1(0.8%)	0	7(6.6)	7(3.6)
Local rekurence	0	0	5	1
Dist.metastasis	1	0	2	6
5yr reccurence free survival	98%	100%	89%	97%
5yr overall survival	94%	100%	98%	99%

Saito Y, UEGW, Vienna 2016

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Two-stage EMR (tsEMR)

n = 1944 EMR
43 (2,5%) tsEMR
Non lifting 42%, obtížný přístup 38%
1-2 měsíce po primární EMR
Klička, APC
Úspěšnost 82%

Tate DJ et al. Endoscopy 2017, 49: 888-898

Pozn.

Lokální reziduální neoplázie

- Přítomnost neoplastické tkáně v jizvě po endoskopicky úplné EMR (ESD)

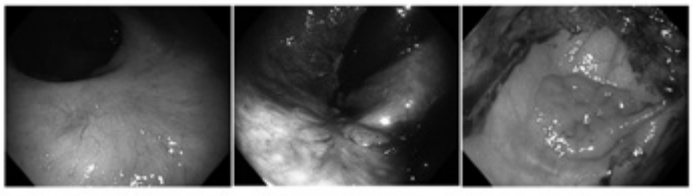
- Po EMR 3% (0-18)
- Po EPMR 20% (5-54)
- Po ESD 0-2%

- Může se vyvinout do invazivního karcinomu
- Riziko KRK po EMR zůstává 3,6 -4,3x vyšší (vs. běžná populace)
- Dispenzární koloskopie (+/- léčba za 6 měsíců po terapii)

Belderbos G.E. et al. Endoscopy 2014, 46: 388-400
Urban O. et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013(25),6: 733-738

Pozn.

Jizva, LRN, karcinom v jizvě



Pozn.

Lokální rekurentní neoplázie

- Late reccurent neoplasia
- V jizvě po EMR, která byla endoskopicky a histologicky negativní při první dispenzární koloskopii
- Metaanalýza 15studií

  152/173 (88%) LRN vs. 21(12%) pozdní rekurentní neoplázie
- Vlastní soubor

  7/62 (11%)
- Vždy biopsie z jizvy (submukózní rekurence ?)
- Klipový artefakt (ESCA), výskyt ve 47%

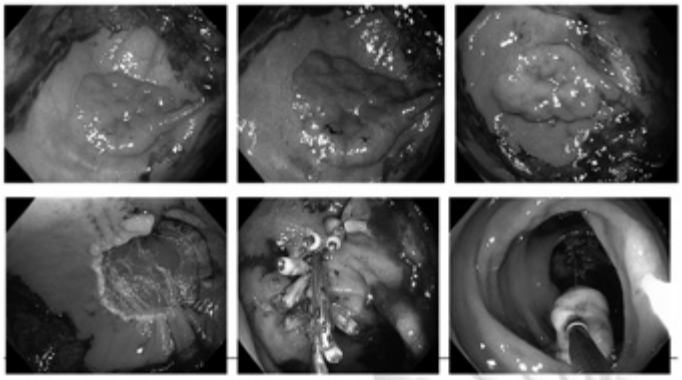
Belderbos G.E. et al. Endoscopy 2014, 46: 388-400

Urban O. et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013(25),6: 733-738

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Lokální rekurentní karcinom pT1sm1



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Prevence LRN

- R0 en bloc resekce
- Indikace high-risk lézí k chirurgické resekci
- Správná technika EPMR:

  ANO:

  - step by step resekce z okraje léze
  - kontrola resekčního okraje HD endoskopem

  NE:

  - wide-field EMR
  - APC

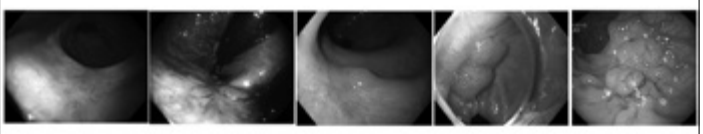
Moss A et al. Gastroenterology 2011; 140: 1909–1918

Moss A, et al. Gut 2015; 64: 57–65

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Typy LRN : Standardizace léčby



Tab. 1. Classification of local residual neoplasia and corresponding treatment

type	A	B	C	D	E
endoscopic characteristics	normal scar	≤ 5mm	> 5mm non-lifting negative	> 5mm non- lifting positive	complex
treatment	APC	APC	EMR	ESD	surgery

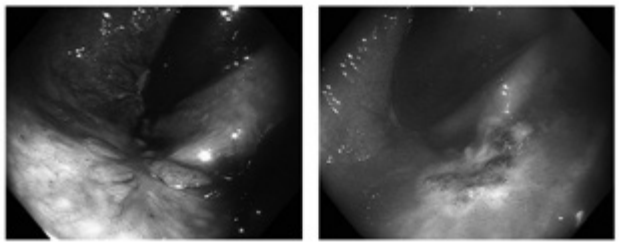
APC – argon plasma coagulation **EMR** – endoscopic mucosal resection **ESD** – endoscopic submucosal dissection

Urban O. et al., Vnitřní lékařství 2016, 62(5)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

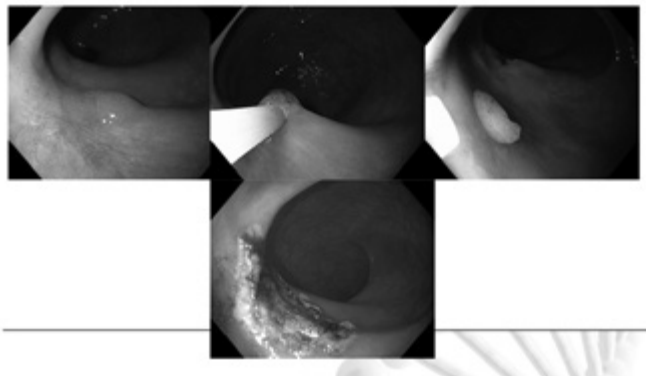
Léčba LRN typu A,B: APC



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

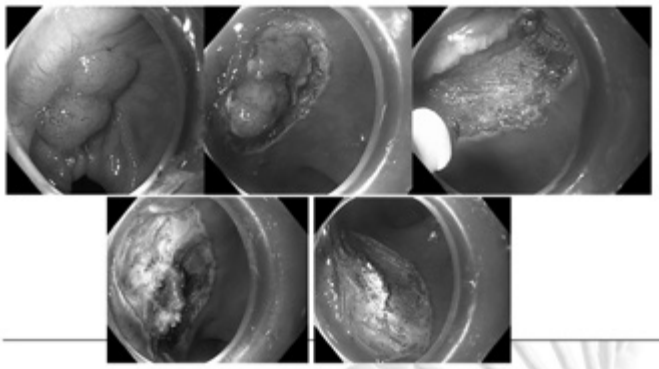
Léčba LRN typu C: re-EMR (+ APC)



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Léčba LRN typu D: ESD



Pozn.

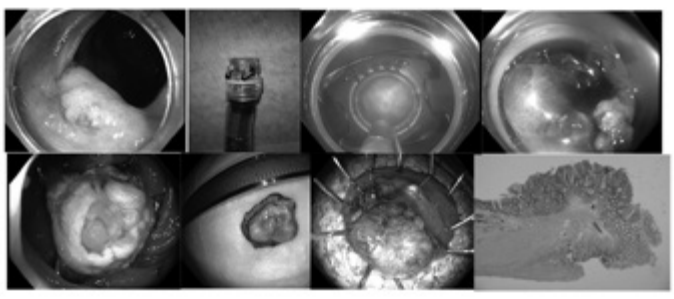
Výsledky léčby LRN

- MA 351 lézí, EMR nebo APC
  - rekurence 25%
  - effektivita ve studiích s histol. dg. 78% (vs. 96%)
- Standardizovaný přístup účinný v 91% (histol.)
- Chirurgická léčba 5% LRN
  (1% lézí původně indikovaných k EMR)

Belderbos TD et al. Endoscopy 2014; 46: 388–400.
Urban O et al., Vnitřní lékařství 2016, 62(5): 365-369
Moss A et al. Gut 2015; 64: 57–65.
Tate DJ et al. Endoscopy 2017; 49: 888-898

Pozn.

Léčba LRN typu E: Chirurgie nebo EFTR



Falt P, Urban O et al. Gastroenterologie a hepatologie 2016, 75(5), 398-401

Pozn.

Výsledky léčby EFTR

Vítkovická nemocnice a.s.

- 10 pacientů
- 6 x LRN, 3x karcinom, 1x NET
- Kurativní 9/10 (90%)
- Mortalita 0, Krvácení 0, Perforace 0

Problémy:
- Obtížné zavedení
- Nevtažení léze v rektu do capu
- Nelze pro léze ≥ 25mm

Falt P, Urban O et al. Nepublikovaná data
Falt P, Urban O et al. Chirurgické rozhledy, in press

Pozn.

Závěry

EMR je úspěšná u > 90% povrchový lézí v kolon a rektu

Před indikací chirurgické léčby má být konzultován expertní endoskopista

LRN se vyskytuje ve 20%, je hlavní limitací EMR

Prevencí LRN je en bloc resekce a včasná indikace high-risk lézí k chirurgické resekci

Standardizovaná léčba LRN je účinná v 91%

K chirurgické léčbě je indikováno 5% LRN

EFTR je novou metodou s potenciálem dále redukovat potřebu chirurgické intervence

Způsob spolupráce endoskopisty a chirurga se vyvíjí

Pozn.

Pozn.

Od endoskopických biopsií po zpracování resekátů

prof. MUDr. Markéta Hermanová, Ph.D.
I. PAÚ FN u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Take home message

1. Standardizované zpracování zpracování tkání pro histopatologické vyšetření v souladu s platnými guidelines je nepodkročitelnou podmínkou validní diagnostiky.

2. Zpracování endoskopických biopsií se řídí platnými guidelines Evropské společnosti gastrointestinální endoskopie (ESGE).

3. Nedílnou součástí vyšetření resekátů je jeho makroskopické posouzení, které nabývá na významu zejména u vyšetření totálních mezorektálních excizí.

4. Výsledkový protokol histopatologického vyšetření zahrnuje nejen standardní typing, grading a staging léze, hodnocena je i řada znaků a biomarkerů s prediktivním a prognostickým významem, zaměřených nejen na vlastní nádorový parenchym, ale i na jeho mikroprostředí.

Pro validní diagnostiku je standardizované zpracování tkání pro histopatologické vyšetření v souladu s platnými guidelines nutností. Zpracování endoskopických biopsií, kolorektálních polypektomií (PE), endoskopických slizničních resekátů (EMR) a endoskopických submukózních disekcí (ESD), se řídí platnými guidelines Evropské společnosti gastrointestinální endoskopie (ESGE) publikovanými v letošním roce a roce 2015.

Pro validní zpracování endoskopických biopsií je nutné zaslání každé bioptované tkáně v separátní nádobě. Fixace v 10 % pufrovaném formalínu probíhá 24 hodin. Velikost léze je měřena patologem v milimetrech (mm). Sesilní a ploché léze (≥20 mm) odstraněné en bloc jsou připnuty na korkové ploténce a po fixaci přikrojeny transverzálně v odstupech cca 3 mm. Kompletní přikrojení léze a zalití do parafinu umožňuje posouzení laterálních resekčních linií i spodiny resekce/ektomie/disekce.

Označení resekčních linií inkoustem je žádoucí. Standardem je měření vzdálenosti resekčních linií od léze, které je při rutinním hodnocení v mikroskopu limitováno a dosahuje přesnoti pouze 0,1 mm. V souladu s ESGE guidelines je pozitivní resekční linie ve vzdálenosti ≤1mm (tzv. 1 mm clearance). Prokrojení každého tkáňového řezu probíhá minimálně ve třech úrovních. Standardem je přehledné barvení hematoxylinem-eosinem.

Diagnostika prekurzorových léze kolorektálního karcinomu (CRC) sleduje tři dominantní cesty onkogeneze CRC: tradiční, pilovitou/serrated a alternativní. Tradiční cesta charakterizovaná sekvencí adenom/karcinom vede cestou prekurzorových lézí (aberantní kryptální fokus-adenom s low grade dysplazií-adenom s high grade dysplazií-karcinom) ke vzniku CRC vyznačujícího se mikrosatelitovou stabilitou (MSS)/CpG island methylator phenotype (CIMP)- fenotypem). Onkogeneze cestou pilovitých/serrated lézí zahrnuje jednak léze, u nichž *BRAF* mutace představuje jeden z iniciálních insultů, jednak léze, kde tímto insultem je aktivace protoonkogenu *KRAS*. Alternativní cestou onkogeneze vznikají *KRAS* nebo *APC* mutované CRC vznikající cestou pilovitých/serrated lézí i adenomů. Cestou serrated/pilovitých lézí tedy vznikají jak *BRAF*mut, tak *KRAS*mut karcinomy, lišící se jednak výsledným fenotypem – molekulárním subtypem i predilekční lokalizací.

Současná WHO klasifikace tumorů GIT zahrnuje mezi prekurzorové léze CRC adenomy, pilovité/serrated léze, idiopatické střevní záněty a hamartomatózní polypy. Konvenční adenomy jsou ohraničení benigní léze definované přítomností dysplastického epitelu. Většina je menších než 1 cm a vyznačuje se tubulární architektonikou, vilózní a tubulovilózní adenomy jsou méně časté. Při hodnocení je využíván dvoustupňový systém gradingu dysplazie, low grade či grade dysplazie.

Pilovité/serrated léze představují heterogenní skupinu nedysplastických i dysplastických lézí charakterizovanou pilovitou morfologií epitelového kompartmentu. Pilovité/serrated léze zahrnují hyperplastické polypy (mikrovezikulární, bohatý na pohárkové buňky či chudý na mucin), sesilní serrated adenomy/polypy (SSA/P) a tradiční serrated adenomy (TSA). Pacienti se syndromem hyperplastické/serrated polypózy se vyznačují zvýšeným avšak blíže nespecifikovaným rizikem vzniku CRC cestou pilovitých lézí.

Pro klinicko-patologickou spolupráci je zcela zásadní klasifikace prekurzorových lézí CRC. Vedle sebe stojí revidovaná Vídeňská klasifikace gastrointestinálních epiteliálních neoplazií, adaptace Vídeňské klasifikace dle doporučení ESGE a WHO klasifikace. Revidovaná Vídeňská klasifikace z r. 2002 zahrnuje více stupňů změn, je přehledná pro patology a jimi dosud široce užívána. Pro kliniky je však méně přehledná. Pro účely screeningu CRC by dle ESGE měla být využívána adaptace Vídeňské klasifikace z r. 2012 zahrnující pouze 4 kategorie změn: 1 – bez neoplazie, 2 – slizniční low grade neoplazie, 3 – slizniční high grade neoplazie a 4 – karcinom. ESGE guidelines obsahují celkem 23 doporučení. Využívání dvoustupňového gradingu preinvazivních lézí CRC (low grade versus high grade dysplazie) signifikantně snižuje inter- i intraobserver variabilitu. V kategorizaci lézí by neměly být využívány kategorie in situ karcinom a intramukozální karcinom, tyto spadají dle ESGE doporučení do kategorie high grade dysplazie. Kategorie 2 revidované Vídeňské klasifikace, do které byly zařazovány léze nejednoznačně neoplastické, obvykle léze bez možnosti jednoznačného odlišení reaktivních atypií a dysplazie, v adaptované klasifikaci zahrnuta není. Přijetí adaptované klasifikace dle doporučení ESGE vyžaduje širokou informovanost cílové skupiny klinických lékařů i patologů vzhledem k zásadně odlišné číselné kategorizaci lézí mezi Vídeňskou klasifikací a její adaptací dle ESGE doporučení.

Časný CRC je definován histologicky verifikovanou invazí přes muscularis mucosae do submukózy (pT1). Povinné položky zápisu histopatologického nálezu časné karcinomu v endoskopických en bloc resekátech je typing a grading léze, specifikace velikosti léze (dle ESGE doporučení se do celkové velikosti éze zahrnuje i high grade dysplazie), hodnocení horizontálních/laterálních a vertikálních resekčních linií na přítomnost dysplazie a karcinomu a posouzení kompletnosti resekce, měření hloubky invaze do submukózy s přesností na 0,1mm, přítomnost lymfangioinvaze a venózní angioinvaze. Pro hodnocení lymfangioinvaze je doporučen imunohistochemický průkaz podoplaninu (D2-40). Využití Haggitovy klasifikace pro polypózní léze v endoskopických polypektomiích je limitované, spolehlivě lze hodnotit Haggit 1, 2, pouze někdy 3. Hodnocení je rovněž ovlivněno odběrovými artefakty, smrštěním po fixaci a suboptimální orientací. Kikuchiho klasifikaci pro ploché léze (sm1-3) je možné validně aplikovat pouze, je-li přítomna celé submukóza. Zcela recentně byla zpracována doporučení pro hodnocení nádorového „buddingu", součástí ESGE guidelines pro hodnocení časných karcinomů však toto hodnocení zatím není.

Při hodnocení chirurgických resekátů je nedílnou součástí standardního histopatologického vyšetření makroskopické hodnocení. Maximální význam má makroskopické posouzení u hodnocení totálních mezorektálních excizí (TME), kde po zorientování resekátu mimo jiné posuzujeme kvalitu TME, vztah nádoru k neperitonealizovanému povrchu a cirkumferenční resekční linii (CRM). Povinnými položkami zápisu histopatologického nálezu CRC v chirurgických resekátech jsou WHO typing a grading léze, hodnocení rozsahu nádorového infiltrátu (pTNM klasifikace), hodnocení stavu resekčních linií, přítomnosti lymfovaskulární a perineurální invaze, popis charakteru invazivní fronty a nádorového „buddingu". Hodnocena je i prekurzorová léze, pokud je zastižena a další nálezy IBD, (IBD asociovaná dysplazie, divertikulóza,…).

U pacientů, kteří prodělali neoadjuvantní terapii hodnotíme efekt terapie a tzv. stupeň regrese nádoru (tumor regression grade).

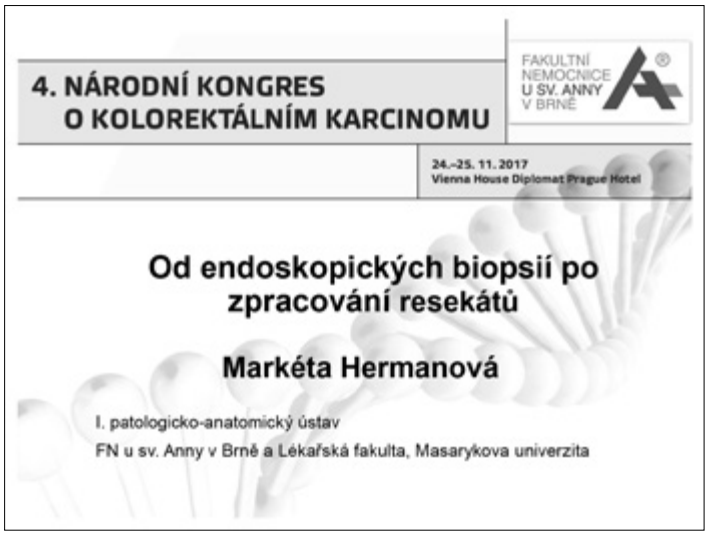
TNM klasifikace se zaměřuje pouze na nádorový parenchym a nezahrnuje informace z nádorového mikroprostředí. Je definována řada dalších prognostických faktorů, které nejsou do TNM klasifikace CRC zahrnuty, řada z těchto faktorů je součástí standardního hodnocení resekátů (např. lymfovaskulární invaze, perineurální invaze, recentně i nádorový budding), řada z těchto faktorů na standardizaci a zahrnutí do rutinního histopatologického protokolu čeká.

Vzhledem k prognostickému a prediktivnímu významu s nádory asociovaných imunitních reakcí nabývá na významu hodnocení přítomnosti intra i perinádorového zánětlivého infiltrátu, hodnocení a fenotypizace přítomnosti tumor infiltrujících lymfocytů, tumor asociovaných makrofágů a stanovení tzv. imunoskóre.

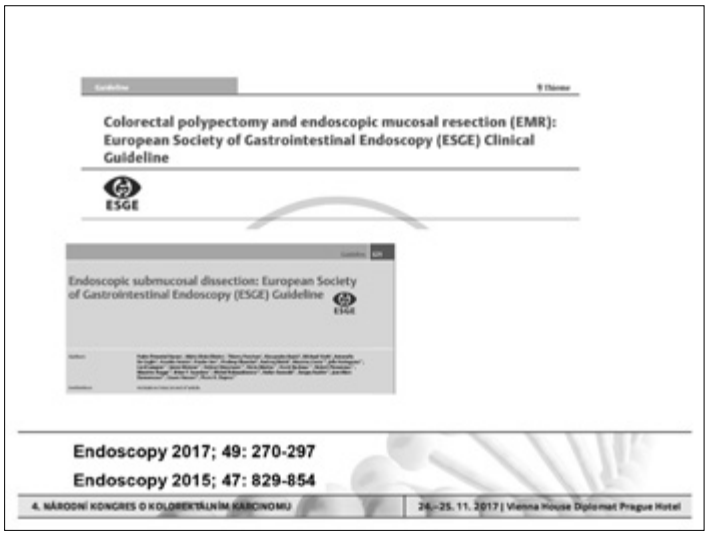
Součástí standardních postupů je hodnocení spektra molekulárních biomarkerů CRC zahrnující RAS mutační analýzu (KRAS a NRAS kodony 12, 13 exonu 2; 59, 60 a 61 exonu 3; 117 exonu 4); BRAF mutační analýzu a v indikovaných případech i hodnocení mismatch repair (MMR) statu (imunohistochemický průkaz exprese MLH1, MSH2, MSH6, PMS2; vyšetření mikrosatelitové nestability obvykle 5 mononukleotidových a 3 dinukleotidových repeticí; mutace v kódujících oblastech MMR genů resp. metylace promotorů MMR genů).

Literatura

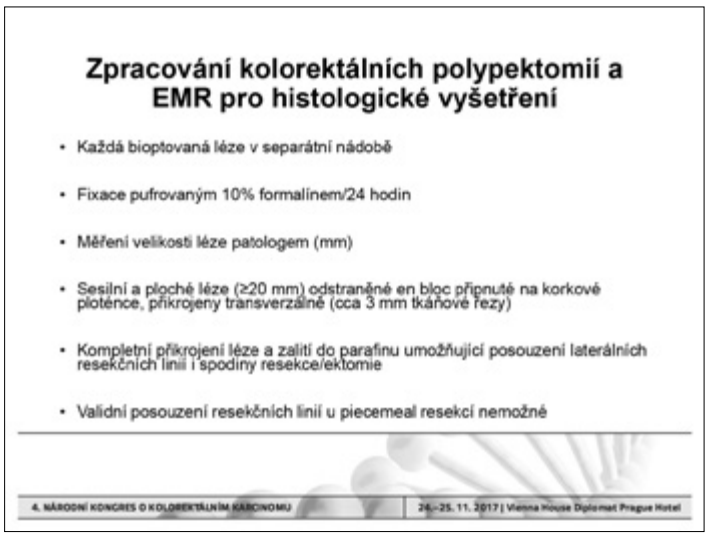
1. Hamilton SR, Bosman FT, Boffetta P, Ilyas M, Morreau H, Nakamura SI, Ouirke P, Riboli E, Sobin SH. Tumours of the colon and rectum. In Bosman FT, Carneiro F, Hruban RT, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC, 2010. p. 131-183.
2. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017;49(3):270-297.
3. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015;47(9):829-54.
4. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M; International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. Endoscopy. 2012;44 Suppl 3:SE116-30.
5. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut 2002;51(1):130-1.
6. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, Regula J, Brandão C, Chaussade S, Dekker E, Dinis-Ribeiro M, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Hazewinkel Y, Jover R, Kalager M, Loberg M, Pox C, Rembacken B, Lieberman D; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2013;45(10):842-51.
7. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum. www.cap.org
8. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and rectum. www.cap.org
9. Fearon ER. Molecular genetics of colorectal cancer. Annu Rev Pathol. 2011;6:479-507.
10. Müller MF, Ibrahim AE, Arends MJ. Molecular pathological classification of colorectal cancer. Virchows Arch. 2016 Aug;469(2):125-34. 2011;6:479-507.
11. Schneider NI, Langner C. Prognostic stratification of colorectal cancer patients: current perspectives. Cancer Manag Res. 2014;6:291-300.
12. Galon J, Mlecnik B, Bindea G, Angell HK, Berger A, Lagorce C, Lugli A, Zlobec I, Hartmann A, Bifulco C, Nagtegaal ID, Palmqvist R, Masucci GV, Botti G, Tatangelo F, Delrio P, Maio M, Laghi L, Grizzi F, Asslaber M, D'Arrigo C, Vidal-Vanaclocha F, Zavadova E, Chouchane L, Ohashi PS, Hafezi-Bakhtiari S, Wouters BG, Roehrl M, Nguyen L, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Wang Y, Kopetz S, Sinicrope FA, Scripcariu V, Ascierto PA, Marincola FM, Fox BA, Pagès F. Towards the introduction of the ‚Immunoscore' in the classification of malignant tumours. J Pathol. 2014;232(2):199-209.
13. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, El Zimaity H, Fléjou JF, Hansen TP, Hartmann A, Kakar S, Langner C, Nagtegaal I, Puppa G, Riddell R, Ristimäki A, Sheahan K, Smyrk T, Sugihara K, Terris B, Ueno H, Vieth M, Zlobec I, Quirke P. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Mod Pathol. 2017 May 26. doi: 10.1038/modpathol.2017.46. [Epub ahead of print]
14. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. Histopathology. 2013 Feb;62(3):367-86.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Zpracování kolorektálních polypektomií a EMR pro histologické vyšetření

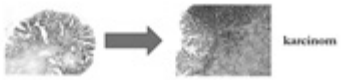
- Označení linií resekce/ektomie inkoustem žádoucí
- Měření vzdálenosti resekčních linií (mm)
- European guidelines: pozitivní resekční linie ve vzdálenosti ≤1mm (1mm clearance)
- Prokrojení každého tkáňového řezu ve 3 a více úrovních
- Barvení hematoxylinem-eosinem

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

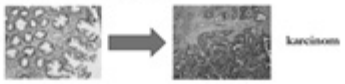
Pozn.

Diagnostika prekurzorových lézí CRC: dominantní cesty onkogeneze sporadického CRC

- **Tradiční cesta onkogeneze CRC**



- **Pilovitá/serrated cesta onkogeneze CRC**



- **Alternativní cesta onkogeneze CRC**

Gastroenterology 2010; 138: 2088-2100

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Premaligní léze	
Adenom	8140/0
Tubulární	8211/0
Vilózní	8261/0
Tubulovilózní	8263/0
Dysplazie (intraepiteliální neoplazie), low grade	8148/0*
Dysplazie (intraepiteliální neoplazie), high grade	8148/2*
Serrated léze	
hyperplastický polyp	
sesilní serrated adenom/polyp	8213/0*
tradiční serrated adenom	8213/0*
Hamartomy	
juvenilní polyp	
Peutz-Jeghersův polyp	
polyp asoc. s Cowdenovým sy	

4th Edition WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010

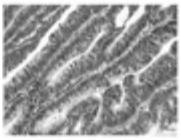
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Konvenční adenomy

- Tubulární
- Tubulovilózní
- Vilózní

Low grade dysplazie



High grade dysplazie

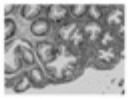
2-stupňový systém gradingu

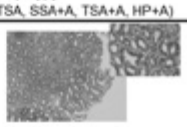
Pozn.

Pilovité/serrated léze: prekurzor cca 30 % CRC

BRAFmut/CIMP-H/MSI-H (60 %) BRAFmut/CIMP-H/MSS (40 %)

Klasifikace serrated lézí/polypů	
Nedysplastické	**Dysplastické**
Hyperplastický polyp (HP) mikrovezikulární HP (*BRAFmut*) goblet cell HP (*KRASmut*) na mucin chudý HP?	**Sesilní serrated adenom/polyp s dysplazií**
Sesilní serrated adenom/polyp	**Tradiční serrated adenom**
	Smíšené polypy (SSA+TSA, SSA+A, TSA+A, HP+A)



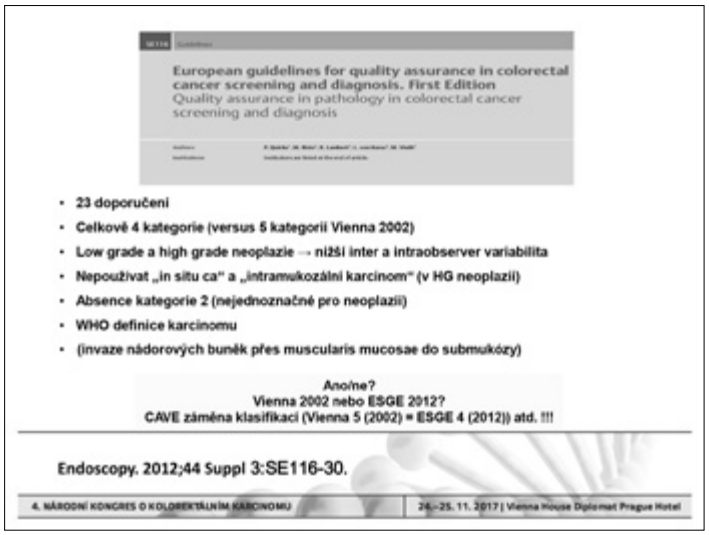


+ syndrom serrated (hyperplastické) polypózy

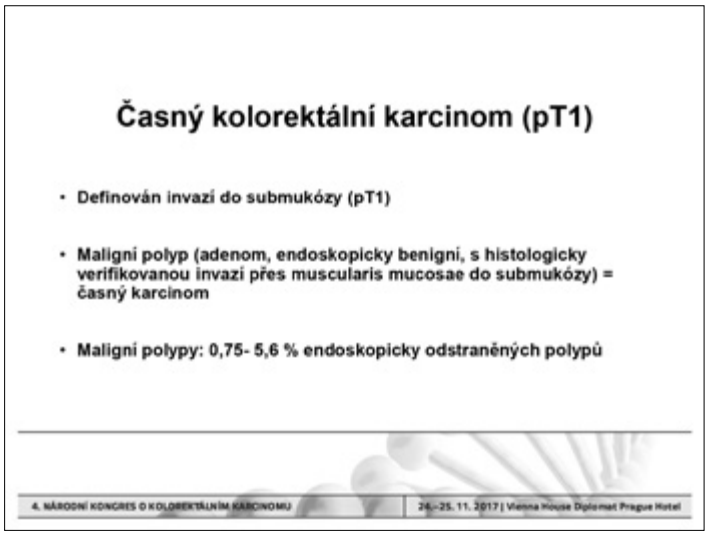
Pozn.

ESGE guidelines 2012, kategorie (adaptace Vídeňské klasifikace, screening CRC)		Revidovaná Vídeňská klasifikace 2002, kategorie		WHO 2010
Endoscopy 2012; 44 Suppl 3: 116-130		*Gut 2002; 51: 130-131*		*WHO klasifikace tumorů GIT 2010*
1	Bez neoplazie	1	Negativní na neoplazii	
		2	Nejednoznačné pro neoplazii	
2	Slizniční low grade neoplazie	3	Slizniční low grade neoplazie low grade adenom low grade dysplazie	Dysplazie (intraepiteliální neoplazie) low grade
3	Slizniční high grade neoplazie	4 4.1 4.2 4.3 4.4	Slizniční high grade neoplazie high grade dysplazie/adenom neinvazivní karcinom (karcinom in situ) suspekce na invazivní karcinom intramukozální karcinom	Dysplazie (intraepiteliální neoplazie) high grade
4 4a 4b	Karcinom v submukóze za submukózou	5	Invaze karcinomu do submukózy	Karcinom

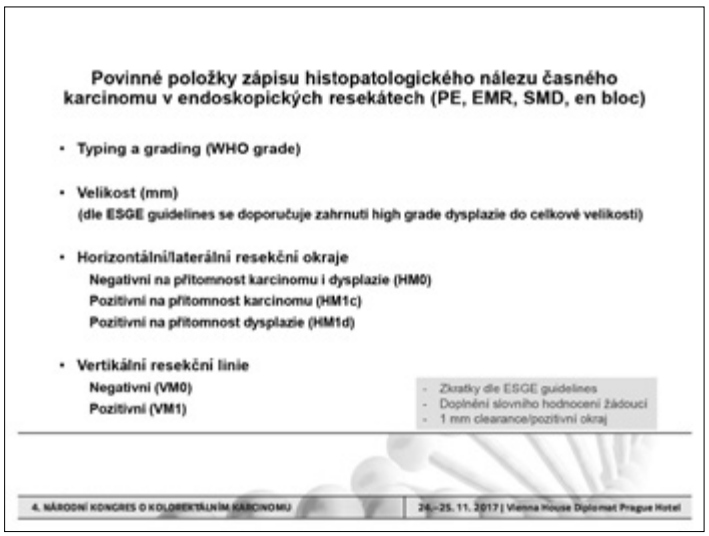
Pozn.



Pozn.

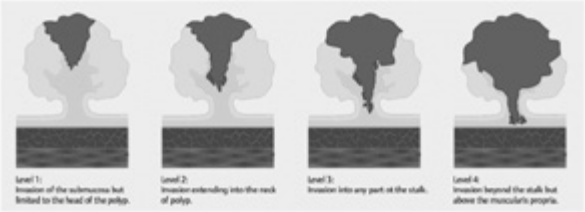


Pozn.



Pozn.

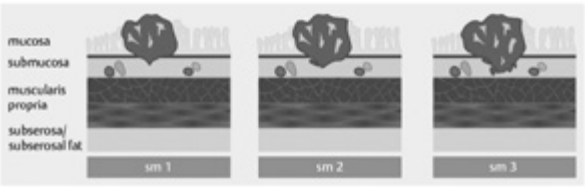
Haggitova klasifikace pro polypózní léze



- Studie v resekátech, vyšetřena celá stěna!
- V endoskopických polypektomiích lze spolehlivě hodnotit pouze Haggitt 1,2 pouze někdy 3.
- Hodnocení ovlivněno odběrovými artefakty, smrštěním po fixaci, suboptimální orientací.

Pozn.

Kikuchi klasifikace pro ploché léze



- Studie v resekátech, vyšetřena celá stěna!
- sm1-sm3 lze hodnotit pouze, je-li přítomna celá submukóza

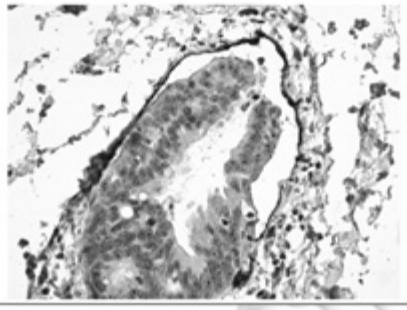
Pozn.

Povinné položky zápisu histopatologického nálezu časného karcinomu v endoskopických resekátech (PE, EMR, SMD, en bloc)

- Hloubka invaze do submukózy (s přesností na 0,1mm)
  (od nejnižších vláken muscularis mucosae)
- Lymfangioinvaze (L0/L1); detekce lymfatik imunohistochemicky (podoplanin, D2-40)
- Venózní angioinvaze (V0/V1)
- Kompletnost resekce (R0, RX, R1)
  R0 pouze u en bloc (HM0/VM0)
  RX (nelze stanovit)
  R1
- (Tumor budding) + druhé čtení, zejména u high risk znaků

Pozn.

Lymfangioinvaze: imunohistochemický průkaz podoplaninu (D2-40):



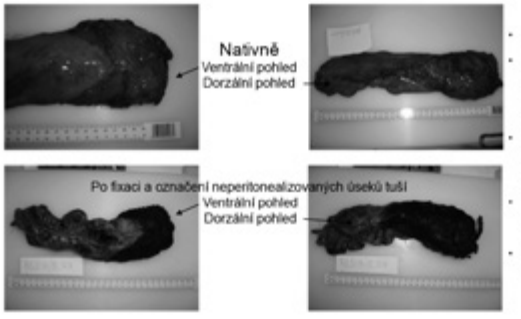
Pozn.

Povinné položky zápisu histopatologického nálezu CRC v chirurgických resekátech

- Typ chirurgického zákroku
- Lokalizace nádoru
- Vztah k neperitonealizovanému povrchu (u ca rekta)
- Velikost nádoru (cm)
- Přítomnost perforace
- Hodnocení kvality mezorektální excize (celistvost povrchu, případné defekty,...)

Pozn.

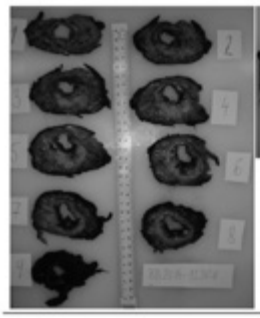
Makroskopické hodnocení resekátu
Totální mezorektální excize

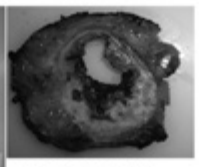


- zorientování resekátu
- posouzení hodnocení kvality mezorektální excize (celistvost povrchu, případné defekty,...)
- nafocení ventrální i dorzálně (celkově, detailně případné defekty)
- identifikace tumoru – korelace s chirurgickým nálezem
- fixace po dobu 48 hodin

Pozn.

Zpracování fixovaného materiálu TME





- zorientování resekátu
- označení cirkurální resekční linie (CRM) – neperitonealizované části resekátu
- vytvoření lamel – CT řezy, tloušťka cca 5mm
- nafocení lamel (celkově i jednotlivě)

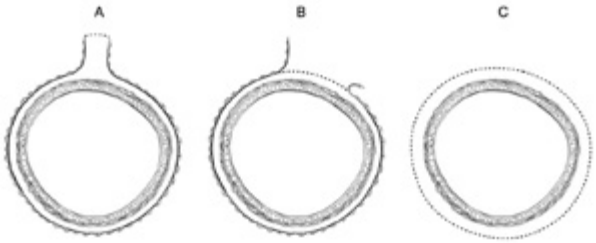
zpracování pro histologické vyšetření

- resekční okraje
- střevní stěna mimo nádor
- střevní stěna s nádorem, včetně vztahu k cirkulárnímu resekčnímu okraji - CRM
- identifikace a zaznačení lymfatických uzlin či satelitních ložisek z blízkosti CRM

Pozn.

Vztah k CRM

A – cékum, colon transversum, sigmoideum
B – ascendens, descendens
C – rektum



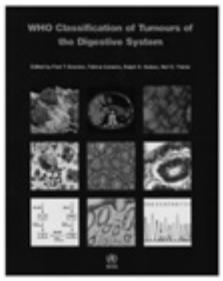
Pozn.

Povinné položky zápisu histopatologického nálezu CRC v chirurgických resekátech

- **Histologický typing**
- **Histologický grading**
- **Rozsah nádorového infiltrátu, pTNM klasifikace (minimum 12 LU)**
- **Stav resekčních linií (proximální, distální, CRM)**
- **Lymfangioinvaze**
- **Venózní angioinvaze (intra-, extramurální)**
- **Perineurální invaze**
- **Typ prekurzorové léze (pokud je zastižena)**
- **Efekt léčby (tumor regression grade)**
- **Další nálezy (UC, MC, IBD asociovaná dysplazie, divertikulóza,…)**
- (Tumor budding, charakter invazivní fronty)

Pozn.

WHO classification* of tumours of the colon and rectum



4th Edition WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kritéria histologického gradingu CRC

Kritérium	Kategorie diferenciace	Grade	
>95 % žlázové formace	Dobře diferencovaný	I	low grade
50-95 % žlázové formace	Středně diferencovaný	II	Low grade
>0-49 % žlázové formace	Nízce diferencovaný	III	High grade
Absence žlázových formací, hlenotvorby; bez skvamózní, neuroendokrinní diferenciace	Nediferencovaný	IV	High grade
MSI-H	Variabilní	Variabilní	Low grade

4th Edition WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 2010

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

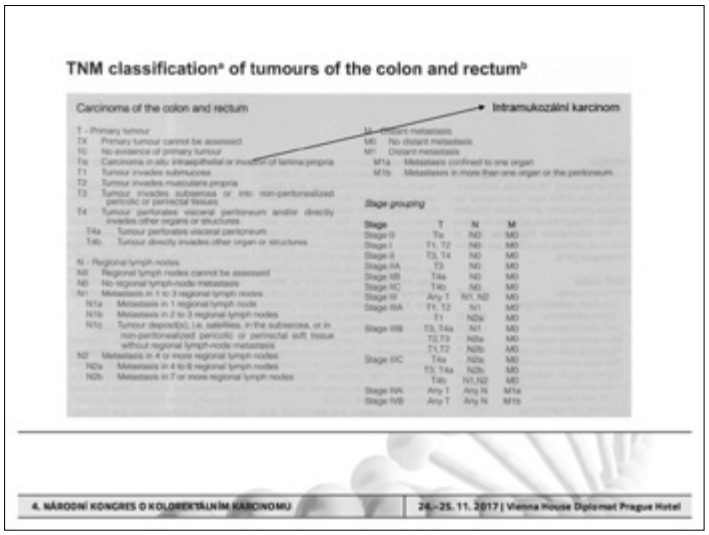
Tumor regression grade*

Popis reziduálního nádoru po neoadjuvantní terapii	TRG	Popis TRG
Absence vitálních nádorových buněk	0	kompletní odpověď na léčbu
Nádorové buňky jednotlivě či v drobných skupinkách	1	mírná odpověď
Reziduální tumor a fibrotizace	2	minimální odpověď
Minimální nebo žádné regresivní změny nádorových buněk, extenzivně reziduální nádor	3	špatná odpověď

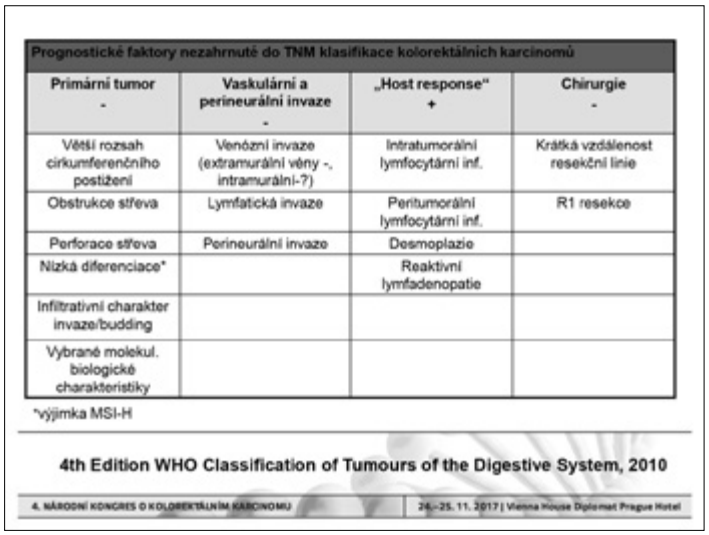
*doporučeno AJCC, modifikováno dle Ryana et al., Histopathology 2005; 47: 141-146

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

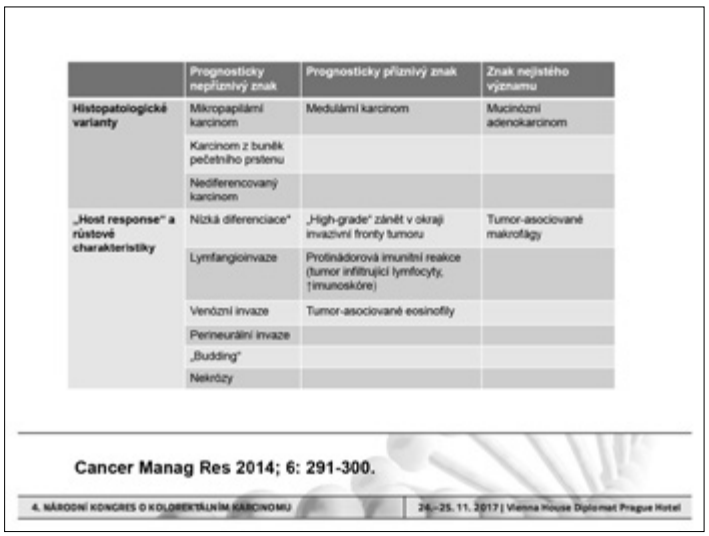
Pozn.



Pozn.



Pozn.



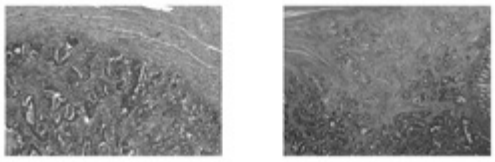
Pozn.

A – Lymfangioinvaze (L0/L1)
B – Venózní invaze (V0/V1)
- extramurální (-)
- intramurální (?)
C – Perineurální invaze

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Konfigurace nádorové hranice

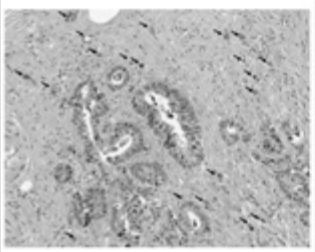


Expanzivní/pushing | Infiltrativní

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

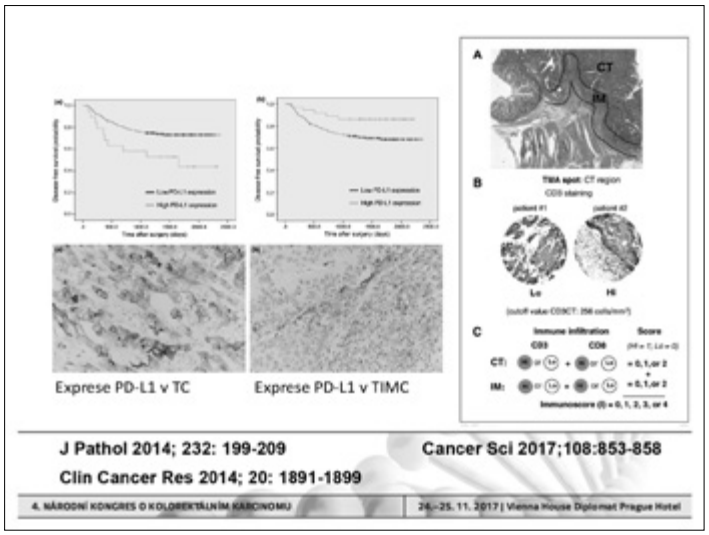
Recommendations for Reporting Tumor Budding in Colorectal Cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016



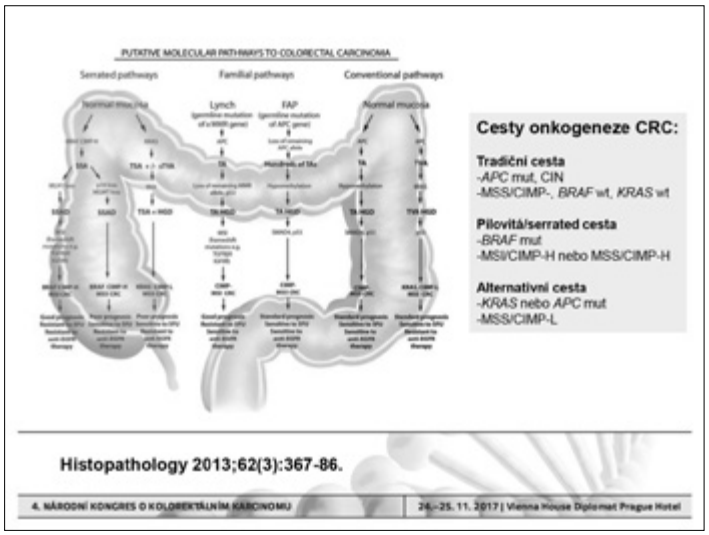
CONCLUSION

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

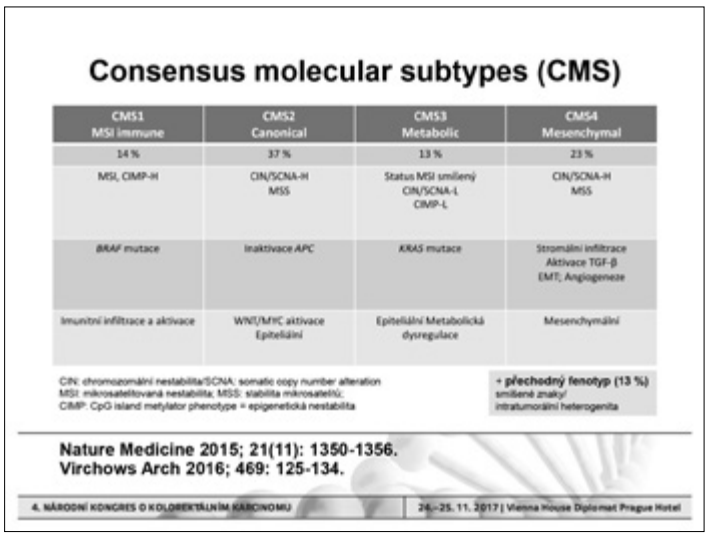
Pozn.



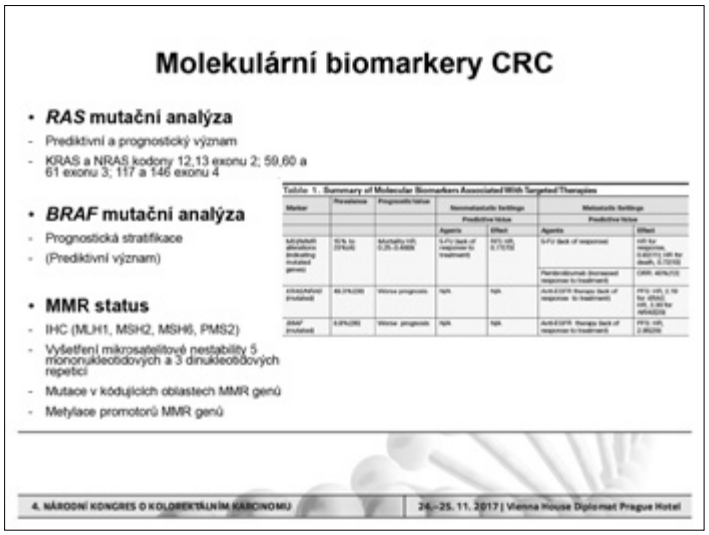
Pozn.



Pozn.



Pozn.


Molekulární biomarkery CRC
• RAS mutační analýza
- Prediktivní a prognostický význam
- KRAS a NRAS kodony 12,13 exonu 2; 59,60 a 61 exonu 3; 117 a 146 exonu 4
• BRAF mutační analýza
- Prognostická stratifikace
- (Prediktivní význam)
• MMR status
- IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
- Vyšetření mikrosatelitové nestability 5 mononukleotidových a 3 dinukleotidových repetic
- Mutace v kódujících oblastech MMR genů
- Metylace promotorů MMR genů
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Děkuji za pozornost!
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Pohled endoskopisty na přínos patologa

MUDr. Ilja Tachecí, Ph.D.
2. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Take home message

1. Úkolem endoskopisty je predikce histologických charakteristik neoplastické léze pomocí správné interpretace endoskopických znaků.

2. Rozlišení neoplázie, pokročilé neoplázie a karcinomu s hlubokou submukózní invazí je důležité při volbě optimální léčebné metody.

3. Úkolem patologa je definitivní určení typu neoplázie a poskytnutí informací umožňujících zhodnocení úspěšnosti endoskopické léčby.

4. Standardní součástí histopatologického popisu endoskopického resekátu časného karcinomu kolorekta by mělo být hodnocení kompletnosti resekce (R0, R1, RX), přítomnosti (a hloubky) submukózní invaze a dalších rizikových faktorů lymfatických metastáz (stupeň diferenciace, lymf/angioinvaze event. budding karcinomu).

Současná gastrointestinální endoskopie umožňuje efektivní diagnostiku a léčbu premaligních a časných maligních lézí trávicí trubice. Přestože v léčbě invazivního kolorektálního karcinomu stále dominují chirurgické a onkologické postupy, existuje významná část invazivních (T1) karcinomů, u kterých je možné považovat endoskopickou léčbu za kurativní. Při její správné indikaci je tento přístup stejně efektivní jako léčba chirurgická s výhodou minimální invazivity a nižší ceny.

V případě identifikace léze tračníku je úkolem endoskopisty predikovat některé její histopatologické charakteristiky na základě makroskopické morfologie a zvolit optimální léčebnou metodu (polypektomii, endoskopickou slizniční resekci, endoskopickou submukózní disekci nebo chirurgickou léčbu). Endoskopista musí být schopen (s určitou přesností) identifikovat neoplastické či potenciálně neoplastické léze, pokročilé neoplázie a léze s přítomností časného karcinomu ev. se suspektní hlubokou submukózní invazí. Samozřejmostí by mělo být vyšetření prováděné zkušeným lékařem, endoskopem s vysokým rozlišením, s využitím digitální či klasické chromoendoskopie. Součástí endoskopického zhodnocení léze musí být popis její lokalizace, velikosti, zařazení podle Pařížské klasifikace (1), hodnocení povrchové struktury, vaskularizace (2-3) a přítomnosti/absence ulcerace. Problematická může být identifikace plochých pravostranných a pilovitých lézí vzhledem k riziku jejich přehlédnutí při horší přípravě tračníku a k některým individuálním charakteristikám (v případě sesilní pilovité léze to jsou: neostré ohraničení, hlenová čepička, struktura pit pattern připomínající normální sliznici). Odběr histologických vzorků není před endoskopickou resekcí všeobecně doporučován vzhledem k signifikantně vyššímu riziku submukózní fibrózy a tím i následných komplikací výkonu. Techniku endoskopické submukosní disekce preferujeme především u větších (> 20 mm) lézí, negranulárních LST, lézí s pit pattern typu Vi a u vkleslých lézí (0-IIc). Ideální je snesení takové léze en-bloc (v jedné části, nefragmentované, s makroskopicky nepostiženým slizničním okrajem). Teprve kompletní histologické vyšetření resekátu a jeho správná interpretace umožňuje definitivně stanovit, zda byl zvolený terapeutický postup kurativní.

Spolupráce s erudovaným patologem je pro endoskopistu naprosto zásadní. Součástí histologického popisu endoskopického resekátu by mělo být zařazení léze podle Vídeňské klasifikace: verze 2002 nebo 2012. (4 a 5). V případě histologického vyšetření sesilních pilovitých lézí je důležitá identifikace dysplázie, její přítomnost indikuje vyšší riziko progrese do karcinomu (6). Při snesení léze en-bloc umožňuje histologické vyšetření potvrzení R0 resekce (absenci neoplázie ve vertikálním i horizontálním okraji resekátu). Termínem R1 označujeme resekci s pozitivním vertikálním okrajem. Jako kurativní můžeme označit R0 resekci časného karcinomu bez dalších rizikových faktorů přítomnosti lymfatických metastáz (piecemeal resekce bez rizikových faktorů lymfatických metastáz je spojena především s možností lokální rekurence). K těmto rizikovým faktorům patří nízká diferenciace nádoru, přítomnost lymfo/vaskulární invaze a také hlubší invaze karcinomu do submukózy (u přisedlých polypů či plochých lézí > 1000 μm pod lamina muscularis mucosae) (7 -10). U stopkatých polypů není hloubka invaze karcinomu do stopky podstatná (invaze karcinomu omezená na stopku odpovídá maximálně povrchové submukózní invazi), s určitými omezeními je možné využít Haggittovy klasifikace (8). Budding (pučení) zůstává problematickým prognostickým faktorem především vzhledem k absenci jasných histopatologických kritérií. Jeho identifikace zkušeným patologem by ovšem měla být v popisu léze vždy zmíněna.

Literatura

1. Lambert R et al. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc. 2003; 58(6 Suppl):S3-43.
2. Tanaka S et al. Pit pattern diagnosis for colorectal neoplasia using narrow band imaging magnification. Digestive Endoscopy. 2006; 18: S52–S56.
3. Hayashi N et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma:validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. Gastrointest Endosc. 2013; 78(4):625-632.
4. Dixon MF et al. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. Gut. 2002; 51(1):130-131.
5. Quirke P et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis. Endoscopy. 2012; 44 Suppl 3:SE116-130.
6. Bettington M et al. Clinicopathological and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. Gut. 2017 Jan;66(1):97-106.
7. Kikuchi R et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum. 1995; 38(12):1286-1295.
8. Haggitt RC et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology. 1985; 89(2):328-336.
9. Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy. 2015 Sep;47(9):829-54.
10. Ferlitsch M et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017; 49(3):270-297.

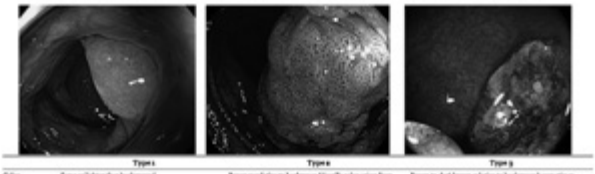
Pozn.

Pozn.

Pozn.

Co ví (může vědět) endoskopista bez konzultace patologa ?

- STRUKTURA POVRCHU – NICE - riziko invazivního karcinomu



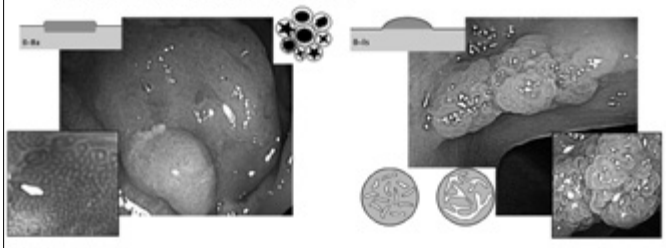
	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Brownish relative to background (mostly color arises from vessels)	Brown to dark brown, relative to background; sometimes patchy whitish areas
Vessels	None, or isolated loop-vessels may be present crossing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structures** surrounded by brown vessels	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosal invasive cancer

Hayashi, N. et al. Gastrointest Endosc. 2013; 78:625–632.

Pozn.

Co ví (může vědět) endoskopista bez konzultace patologa ?

- PILOVITÉ NEOPLASTICKÉ LÉZE



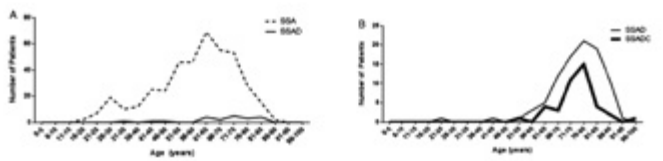
sesilní pilovitá léze/adenom tradiční pilovitý adenom

Pozn.

Co ví (může vědět) endoskopista bez konzultace patologa ?

- SESILNÍ PILOVITÉ LÉZE A DYSPLÁZIE

SSA: sesilní pilovitá léze,
SSAD: dtto + dysplazie, SSADC: dtto + karcinom



věk nemocných se sesilní pilovitou lézí

Bettington, M. et al. Am J Surg Pathol 2014;38:158–66.

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

- KLASIFIKACE – VIENNA

Category	Diagnosis
3	Low grade neoplasia
3.1	Low grade adenoma
3.2	Low grade dysplasia
	No visible lesion group
	Non-depressed type 0 group
	Depressed type 0 group
	Ulcer lesions
4	High grade neoplasia
4.1	High grade adenoma/dysplasia
4.2	Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)
4.3	Suspicious for invasive carcinoma
4.4	Intramucosal carcinoma
5	Submucosal invasion by carcinoma

Table 7.1 Adaptation of the revised Vienna classification[7] for colorectal cancer screening.

1. NONNEOPLASIA:
Vienna Category 1 (Negative for neoplasia)

2. MUSCOSAL LOW GRADE NEOPLASIA:
Vienna category 3 (Mucosal low-grade neoplasia
Low-grade adenoma
Low-grade dysplasia);
Other common terminology
mild and moderate dysplasia;
WHO: low-grade intra-epithelial neoplasia

3. MUCOSAL HIGH GRADE NEOPLASIA:
Vienna: Category 4.1 – 4.4 (Mucosal high-grade neoplasia
high-grade adenoma/dysplasie
Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)
Suspicious for invasive carcinoma
Intramucosal carcinoma);
Other common terminology
severe dysplasia
high-grade intraepithelial neoplasia;
WHO: high-grade intraepithelial neoplasia
TNM: pTis

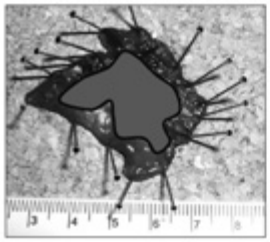
4. CARCINOMA invading the submucosa or beyond:
4a. Carcinoma confined to submucsa
Vienna: Category 5 (Submucosal invasion by carcinoma);
TNM: pT1
4b. Carcinoma beyond submucosa
TNM: pT2-T4

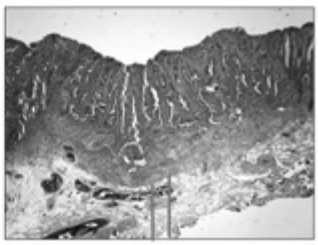
Dixon, M.F. et al. Gut 2002;51:130-131.
Quirke, P. et al. Endoscopy 2012; 44: SE116–SE130

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

- KOMPLETNOST RESEKCE (R0, RX, R1)



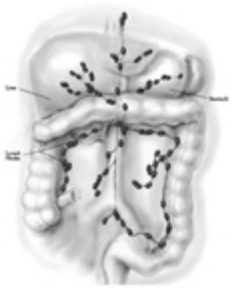


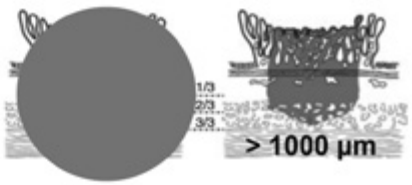
horizontální vertikální

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

- modifikace KLASIFIKACE KIKUCHI





riziko lymfatických metastáz

1,5 % 12,3 %

Kikuchi, R. et al. Dis Colon Rectum 1995; 38: 1286-1295

Pozn.

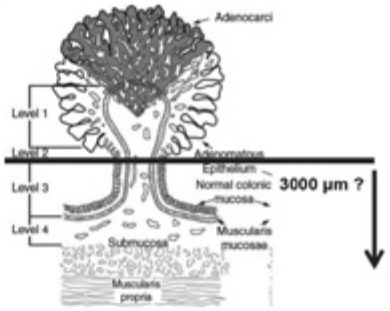
Co požaduje endoskopista po patologovi ?

- **KLASIFIKACE HAGGITT**

riziko lymfatických metastáz

1 - 6 %

16 - 27 %



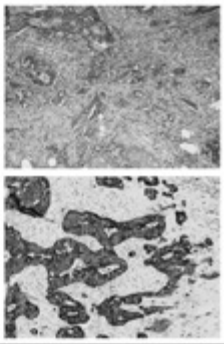
Haggitt, R.C. et al. Gastroenterol 1985; 89: 328 - 336

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

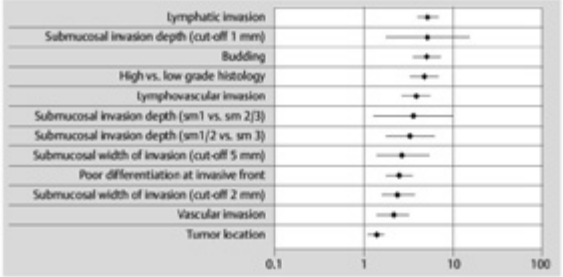
- **BUDDING ?**

- chybí konsenzus mezi studiemi
- různý styl hodnocení
- hematoxylin-eosin nebo imunohistochemie
- positivní nebo negativní
- GRADE 1-3
- low-grade x high-grade



Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?



Bosh, S.L. et al. Endoscopy 2013; 45: 827 - 834

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

Table 4 Comparison of the clinicopathological features between patients with and without lymph node metastasis

	Positive node (n=52)	Negative node (n=227)	OR	p Value
Male gender	7 (54.3%)	131 (57.7%)	1.00 (0.32–3.33)	1
Age, median (IQR), years	62 (12.75)	66 (19)	–	0.062
Tumour location				0.74
Proximal colon	2 (16.7%)	54 (23.8%)		
Distal colon and rectum	10 (83.3%)	173 (76.2%)	1.56 (0.33–7.34)	
Pedunculated polyp configuration	4 (33.3%)	100 (44.1%)	0.63 (0.19–2.17)	0.56
Total polyp size, median (IQR), mm	14 (7.5)	16 (11)	–	0.58
Width of invasion, median (IQR), mm	8.05 (5.15)	4.5 (4.6)	–	0.003
Depth of invasion, median (IQR), mm	5 (2.9)	2 (3)	–	0.005
Depth of invasion >2 mm	10 (83.3%)	109 (48.0%)	5.41 (1.16–25.26)	0.02
Histological type				0.61
Adenocarcinoma	12 (100%)	206 (90.7%)	1.10 (1.06–1.15)	
Mucinous carcinoma	0 (0)	21 (9.3%)		
Focal dedifferentiation	4 (33.3%)	42 (18.5%)	2.19 (0.63–7.62)	0.25
Tumour budding	3 (25.0%)	47 (20.7%)	1.28 (0.33–4.98)	0.72
Lymphatic invasion	4 (33.3%)	51 (22.5%)	1.72 (0.50–5.90)	0.48
Venous invasion	0 (0%)	21 (9.2%)	0.91 (0.87–0.95)	0.61
Mismatch repair deficiency	1/11 (9.1%)	19/113 (16.8%)	0.49 (0.06–4.10)	1
Positive resection margin*	36 (50.0%)	31/119 (26.1%)	2.84 (0.54–14.81)	0.34

Brown, I.S. et al. J Clin Pathol 2016; 69: 292 – 299.

Pozn.

Co požaduje endoskopista po patologovi ?

Table 5 Proportion of patients with nodal metastasis in relation to the number of histological risk factors from the Ueno's study and this study

Numbers of risk factors	Ueno's 3 risk factors*	p Value	Poor differentiation, cribriform pattern and invasive depth >2 mm	p Value	Poor differentiation, cribriform pattern and invasive width >4 mm	p Value
None	3/149 (2.0%)	0.016	0/67 (0%)	<0.0001	1/91 (1.1%)	<0.0001
1	6/49 (12.2%)		5/12 (41.7%)		3/16 (2.6%)	
2 or 3	5/41 (12.2%)		7/20 (35.0%)		8/32 (25.0%)	

*Poor differentiation, lymphatic invasion, tumour budding.

Brown, I.S. et al. J Clin Pathol 2016; 69: 292 – 299.

Pozn.

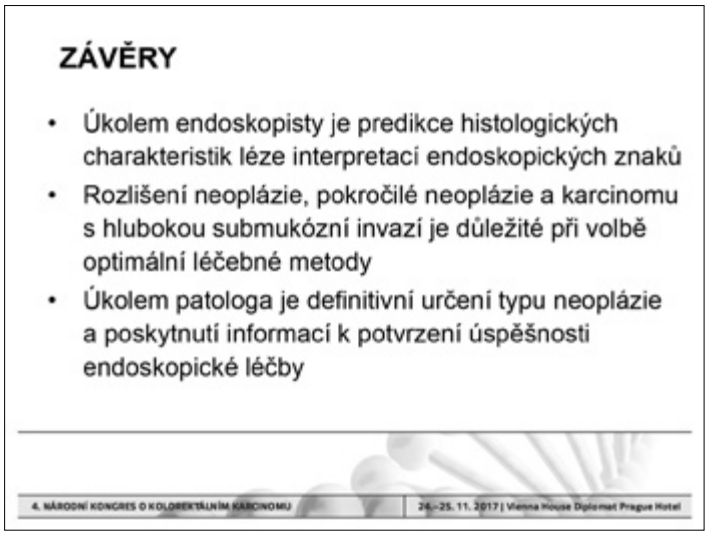
Zpracování informací od patologa

	VM0			VM1
En bloc HM0	R0			R1
	No submucosal invasion	< Cutoff*, LI & VI, Well moderately differentiated	> Cutoff*, or LI or VI, or Poorly differentiated	
	Low-risk resection (endoscopic follow-up is enough)		High risk resection (i.e. surgery +/- adjuvant treatment recommended)	High risk resection (i.e. surgery +/- adjuvant treatment recommended)
En bloc HM1c En bloc HM1d Piecemeal	RX			R1
	Local-risk resection (endoscopic follow-up and putative therapy may be possible)		High risk resection (i.e. surgery +/- adjuvant treatment recommended)	High risk resection (i.e. surgery +/- adjuvant treatment recommended)

VM0: ≥ 1 mm (volnější kriteria pokud není budding)

Pimentel-Nunes, P. et al. Endoscopy 2015; 47: 829–854

Pozn.


ZÁVĚRY
• Úkolem endoskopisty je predikce histologických charakteristik léze interpretací endoskopických znaků
• Rozlišení neoplázie, pokročilé neoplázie a karcinomu s hlubokou submukózní invazí je důležité při volbě optimální léčebné metody
• Úkolem patologa je definitivní určení typu neoplázie a poskytnutí informací k potvrzení úspěšnosti endoskopické léčby
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Pohled chirurga na přínos patologa

as. MUDr. Daniel Langer
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

Take home message

1. Radikální odstranění nádorem postižené tkáně je klíčové v multimodální léčbě nemocných s kolorektálním karcinomem.

2. Léčebný plán je stanoven na základě přesného stanovení hloubky nádorové invaze, počtu nalezených/tumorem postižených mízních uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz (stadia onemocnění).

3. Implementace nově zavedeného protokolu do každodenní praxe vede k podrobnějšímu zpracování resekátu, na základě kterého dochází ke zvýšení kvality definitivní histopatologické zprávy, resp. k přesnějšímu stanovení stagingu onemocnění.

4. Kvalitní histopatologické vyhodnocení preparátu poskytuje chirurgovi zpětnovazebnou informaci o radikalitě a kvalitě operační léčby a významně ovlivňuje rozhodnutí o adjuvantní protinádorové léčbě.

Spoluautor: Jiří Hoch
Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Česká republika zaujímá v incidenci kolorektálního karcinomu (KRK) čelní místo ve světě. Efektivní léčba nemocných s KRK je procesem multidisciplinárním. Klíčové je radikální odstranění nádorem postižené tkáně. Léčebný plán je stanoven na základě přesného stanovení hloubky nádorové invaze, počtu nalezených/tumorem postižených mízních uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz (stadia onemocnění). Individuální léčebná strategie je finalizována rozhodnutím multidisciplinárních týmů. Kromě pokročilosti maligního onemocnění ovlivňuje prognózu nemocných s KRK kvalita radikálního resekčního výkonu a precizní zpracování resekátu patologem. Definitivní histopatologická zpráva je vypracována na základě makroskopického i mikroskopického hodnocení resekátu patologem. Byly vytvořeny, a v zahraničí několik desítek let využívány, patologické protokoly, které standardizovaly postupy při zpracování a hodnocení resekátu. V loňském roce byly publikovány výsledky multicentrické studie, která v letech 2012 – 2015 probíhala na šesti klinických pracovištích v České republice. Cílem projektu bylo parametrické sledování kvality totální mezorektální excize u nemocných s rektálním karcinomem. Resekát byl v nativním stavu na operačním sále hodnocen chirurgem a bezprostředně zpracován patologem dle standardizovaného protokolu. Dílčí výstupy uvedeného projektu, tak jako jiné publikované práce, potvrdily, že implementace patologického protokolu do každodenní praxe vede k podrobnějšímu zpracování preparátu, na základě kterého dochází ke zvýšení kvality definitivní histopatologické zprávy, resp. přesnějšímu stanovení stagingu onemocnění. Kvalitní histopatologické vyhodnocení preparátu poskytuje chirurgovi zpětnovazebnou informaci o radikalitě a kvalitě operační léčby a významně ovlivňuje rozhodnutí o adjuvantní protinádorové léčbě.

Literatura

1. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, van der Worp E et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol. 2002;20(7):1729-34.
2. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26:303-312.
3. Rojo A, Sancho P, Alonso O et al. Update on the surgical pathology standards on rectal cancer diagnosis, staging and quality assessment of surgery. Clin Trans Oncol 2010; 12:431-436.
4. Hoch J, Ferko A, Blaha M et al. Parametrické sledování kvality totální mezorektální excize a chirurgické léčby karcinomu rekta – výsledky multicentrické studie. Rozhl Chir 2016;95:262-271.
5. Ihnát P, Delongová P, Dvořáčková J et al. Zvýšení kvality histopatologického hodnocení preparátů kolorektálního karcinomu prostřednictvím zavedení standardního protokolu. Rozhl. Chir. 2013;92:703-7.
6. Hovorková E, Hadži ND, Ferko A et al. Problematika stanovení bezpečných resekčních okrajů u karcinomu rekta. Rozhl Chir 2014,93;2:92-99.
7. Washington MK, Berlin J, Branton P et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1539-1551.
8. Grosens MJ, Klassen RA, Tan-Go I et al. Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma. Clin Cancer Res 2007;13:6617-23.
9. Guillem JG, Chessin DB, Shia J et al. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy. Implications for sphincter preservation. Ann Surg 2007;245:88-93.
10. Mezhir JJ, Shia J, Riedel E et al. Whole-mount pathologic analysis of rectal cancer following neoadjuvant therapy. Ann Surg 2012;256:274-9.

Pohled onkologa na přínos patologa

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB Praha, IPVZ

Poznámky

Kompletní mezokolická excize (CME)

MUDr. Tomáš Grolich, Ph.D.
Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Take home message

1. Kompletní mezokolickou excizi vnímáme jako výběrovou operaci indikovanou u pacientů s dobrou prognózou onkologickou a biologickou.

2. Jedná se o operaci technicky náročnější zvláště v oblasti pravého kolon s vyšším rizikem komplikací.

3. Dosavadní výsledky nasvědčují pozitivnímu efektu této rozsáhlejší lymfadenektomie na výskyt lokální recidivy a zlepšení dlouhodobého přežití.

4. Kvalita evidence dlouhodobých výsledků dosud neumožňuje vytvořit jednoznančně doporučitelné indikace.

Spoluautoři: Zdeněk Kala[1], Vladimír Procházka[1]; Lukáš Frola[2]; Vladimír Čan[1]
[1]Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno; [2]Ústav patologie Fakultní nemocnice Brno

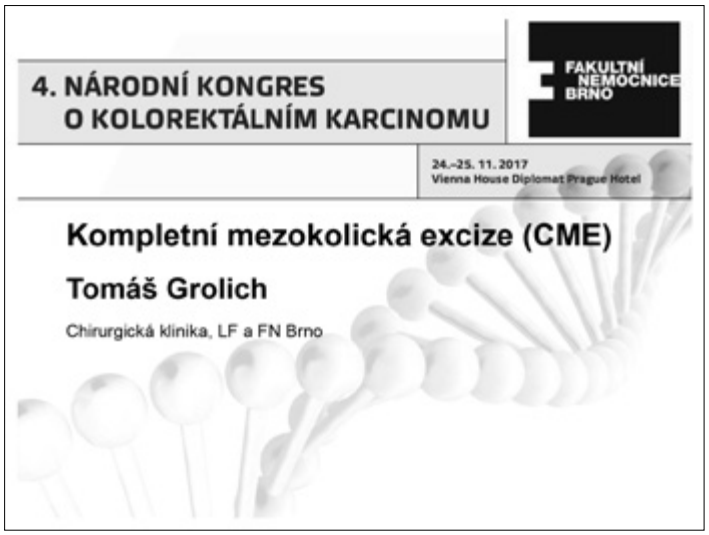
Úvod: Vzhledem k zlepšení onkochirurgických výsledků v terapii karcinomu rekta při respektování mimo chirurgického principu totální mezorektální excize propagované od osmdesátých let Billem Healdem není snaha o zavedení obdobného principu na úrovni volného tlustého střeva nelogická. Princip extenzivní D3 lymfadenektomie již delší dobu využívaný hlavně v Japonsku byl v Evropě šířen z pracoviště profesora Hohenbergera z Erlangenu, který v roce 2009 publikoval nadějné výsledky techniky nazvané kompletní mezokolická excize (CME), která respektuje principy D3 lymfadenektomie spolu v rozsáhlou preparaci podél embryonálních vrstev mezokola a propaguje disekci uzlin v potenciálně ohrožených oblastech při výstupu mesenterických cév pod pankreatem a v oblasti gastroepiploických cév. Nadějné onkologické výsledky publikované Hohenbergerem byly podrobeny i kritice, protože v době zavedení nové chirurgické techniky začaly být užívány nové preparáty do standardní adjuvantní onkologické léčby. Nebylo tedy možné posoudit vliv chirurgické techniky separátně. Recentní dánská studie uvádí 4-leté onkologické výsledky ve prospěch CME i při standardizované onkologické léčbě. Signifikantní je nižší výskyt lokálních recidiv a delší přežívání. Zlepšení přežívání je u stadií I-III o 6-14% lepší než po standardní resekci tračníku bez provedení kompletní mezokolické excize. Chirurgická technika U nádorů lokalizovaných na pravé straně tračníku byl původně Hohenbergerem preferován postup laparotomický s tzv. laterálním přístupem. Po uvolnění duodena Kocherovým manévrem následuje přerušení závěsů hepatální flexury a mobilizace céka a ascendens od Gerotovy fascie. Tento postup kopíruje mobilizaci hlavy slinivky při plánované resekci. Cíleně je vypreparována stěna horní mezenterické žíly a ligován odstup ileokolické žíly a tepny vpravo od stěny horní mezenterické tepny. Jsou tak odstraněny všechny spádové uzliny kolem magistrálních cév. U nádorů v oblasti céka a kolon ascendens postačuje podvaz pravé větve středních kolických cév. V případě lokalizace tumoru v oblasti hepatální flexury a pravé části transverza je nutné při plánování rozsahu resekce brát v úvahu riziko výskytu postižení lymfatických uzlin v oblasti subpylorické a v okolí pravé gastroepiploické arkády v dolní části velké křiviny žaludku ve 4-5% případů. Je proto doporučován i podvaz gastroepiploických cév při jejich odstupu, odstranění subpylorických uzlin, resekce gastroepiploické arkády kolem stěny velké křiviny žaludku a resekce přilehlé části velkého omenta v délce 10-15 cm. Následuje radikální podvaz odstupu středních kolických cév, přerušení terminální ilea, transverza a provedení anastomozy. Někteří autoři doporučují u tumorů T3 a T4 resekovat i Gerotovu fascii s prerenální tukovou tkání k zajištění dostatečné radikality výkony. V těchto případech je třeba opatrnosti, aby nedošlo k poranění ureteru. Laparoskopické výkony na pravé straně tračníku modifikují původní techniku popsané Hohebergerem. Využíván je spíše mediální přístup k nalezení přední stěny horní mezenterické žíly. Po natažení ileokolických cév směrem doprava vzniká při jejich odstupu ohyb mezenteria, který je vodítkem kde začít preparaci. Po podélné incizi peritonea v tomto místě je uvolněna stěna horní mezenterické žíly, zaklipovány odstupy ileokolických cév a teprve poté je uvolněno mezokolon od Gerotovy fascie. Odpadá tak nutnost provedení Kocherova manévru. I laparoskopicky je možný přístup čistě laterální, nebo kombinace mediálního a laterálního bez významných rozdílů ve výsledcích na délku operace nebo peroperační komplikace. U nádorů lokalizovaných na levé straně tračníku je při technice CME vždy indikována levostranná hemikolektomie. Vyžaduje centrální podvaz dolní mezenterické tepny po odstupu z aorty při šetření vegetativních nervových pletení jdoucích před aortou. Následuje vysoký podvaz dolní mezenterické žíly pod dolní hranou pankreatu. Po nalezení adekvátní vrstvy je pak relativně snadno uvolněno mezokolon levého tračníku od Gerotovy fascie od dolní hrany pankreatu až po orální rektum, kde je vytyčena distální resekční linie. Provedení anastomózy vyžaduje rutinní uvolnění lienální flexury a levé části transverza bez porušení mezokolon, aby bylo zachováno dobré prokrvení místa budoucí anastomózy. Nejednotnost v doporučeném rozsahu resekce a vhodné operační taktice je u nádorů transverza. Laparoskopický přístup může být velmi obtížný v případě nutnosti centrální preparace středních kolických cév, což se jeví jako hlavní limitace k všeobecnému akceptování jako standardního operačního přístupu. Při lokalizaci tumoru v pravé polovině transverza je prováděna tzv. rozšířená pravostranná hemikolektomie, eventuálně i s výše popsanou resekcí omenta a tuku kolem velké křiviny žaludku. Při lokalizaci tumoru v levé polovině transverza je indikována levostranná hemikolektomie rozšířená o resekci levé větve střední kolické tepny. V případě, že by nebyla pravá část transversa dostatečně mobilizovatelná k provedení anastomozy, může být nutná i subtotální kolektomie. Při preparaci a separaci adekvátních vrstev může být přínosný laparoskopický přístup, zejména po vývoji technologií s výrazným zvětšením obrazu a velmi kvalitním rozlišením. Prozatím publikované výsledky laparoskopicky provedených CME neměli charakter prospektivní randomizované studie. Není tedy zatím možné konstatovat, zda se předpokládaná výhoda laparoskopického přístupu projeví i na onkologických výsledcích. Laparoskopické operace mají jednoznačně nižší mortalitu ve srovnání s otevřenou chirurgií kolorektálního karcinomu, což je nyní hlavní argument pro rutinní užívání. Výsledky a komplikace Pozitivní onkologické výsledky CME jsou provázeny obavou z možných peroperačních a časných pooperačních komplikací při cílené resekci tkání podél stěny horní mezenterické žíly. Dalším rizikem je preparace v blízkosti orgánů, které nejsou při standardní resekci exponovány při vytyčení linie resekce. Při analýze peroperačních komplikací byl prokázán významně vyšší výskyt poranění horní mezenterické žíly u pravostranné hemikolektomie s CME než při standardní resekci. U resekcí tumorů v levé části tračníku s CME je uváděn vyšší výskyt poranění sleziny. Je vysvětlován nutností rutinní mobilizace lienální flexury při CME na rozdíl od standardní resekce nádorů sigmatu, kde není rutinní

mobilizace lineální flexury prováděna. Byla popsána i ischemická nekróza a perforace velké křiviny žaludku po resekci gastrokolického ligamenta spolu s gastroepiploickou arkádou po operaci pro tumor hepatální flexury. U hemikolektomie bez CME není takový rozsah resekce prováděn. V našem souboru jsme provedli resekci gastrokolického ligamenta i s gastroepiploickou arkádou v šesti případech bez komplikací. Popsána je i mírně vyšší pooperační 30-ti denní mortalita v souboru s CME, vyšší výskyt pooperačních bronchopneumonií, septických stavů a oběhové nestability s nutností podávání katecholaminů. Snaha o odstranění většího množství lymfatických uzlin zavedením techniky CME je zdůvodněna možným vlivem na prognózu onkologického onemocnění. V práci Hohenbergera měli ve skupině bez uzlinových metastáz lepší prognózu pacienti, u kterých bylo odstraněno více než 28 uzlin. Podle TNM klasifikace má být hodnoceno alespoň 12 uzlin, aby bylo možné stanovit N stadium. Ve skupině s CME nebyl u žádného našeho pacienta nižší počet uzlin v mezokolon než 12, ve skupině bez CME byl nejnižší počet uzlin 7. CME tedy podle našich poznatků zajišťuje adekvátní lymfadenektomii ke stanovení N stadia. Rozsah lymfadenektomie, který technika CME zajišťuje, není v literatuře zcela novou skutečností. Japonskými autory byl publikován již dříve a nazýván D3 lymfadenektomií. Při srovnání resekátů získaných technikou CME a japonskou technikou bylo nalezeno více uzlin v resekátech získaných podle metodiky CME než při D3lymfadenektomii. Současně byl popsán stejný počet pozitivních uzlin. Větší počet uzlin v resekátech s CME než při D3lymfadenektomiii odpovídá větší délce resekátů získaných v Evropě než v Japonsku. Nejsou zatím k dispozici žádné randomizované studie srovnávající dlouhodobé přežívání a výskyt lokálních recidiv obou technik. Délka resekce střeva závisí na nutnosti adekvátní lymfadenektomie a zachování dobré vaskularizace obou resekčních linií spojených anastomózou. Japonští autoři považují za dostatečné odstranění 10 cm střeva od tumoru, protože metastázy v mezokolon v delší vzdálenosti jsou krajně vzácné. Důležitým sledovaným parametrem je, podobně jako u chirurgie rekta, posouzení neporušenosti povrchu resekátu. West publikoval zlepšení 5-ti letého přežívání o 15% ve skupině pacientů s neporušeným mezokolickým povrchem ve srovnání s pacienty, u kterých došlo k narušením tohoto povrchu v průběhu resekce. Při hodnocení resekátů z pracovišť v Leedsu a Erlangenu byla nalezena lepší kvalita povrchů ve skupině s CME než při standardní resekci. Zlepšení kvality resekátů hodnocené patologem může být ovlivněno edukací chirurgů, přínosné jsou tedy mezioborové semináře na nichž jsou chirurgové informováni o konkrétních případech, u kterých kvalita resekátů nebyla uspokojivá. Centrální podvaz cév při CME může i vliv na kvalitu života pacientů. Pooperační defekační problémy a problémy s kontinencí mohou být způsobeny denervací levého tračníku při jeho mobilizaci, případně poškozením hypogastrického nervového plexu při centrální ligatuře dolní mezenterické tepny. Někteří autoři popsali rozdíl ve funkčních pooperačních výsledcích u levostranných resekcích tračníku ve prospěch zachování kmene dolní mezenterické tepny. Technika CME by tedy neměla být standardní pro všechny resekce tračníku a měla by být vyhrazena pro radikální operace maligních tumorů s kurativním potenciálem. Dle našich zkušeností při využití techniky CME u pravého trakčnímu jde o metodou prodlužující operaci ovšem s velkým ziskem lymfatických uzlin. Operace je provázena specifickou morbiditou plynoucí z preparace v blízkosti pankreatu a rozsáhlé preparace magistrálních cév. Výskyt anastomotických komplikací nebyl vyšší. Krátkodobé onkologické výsledky jsou slibné. Bezpochyby tato metoda vyžaduje větší chirurgickou erudici a zcela nový přístup hodnocení resekátu pro patologa. V případě levostranných kolektomií s CME považujeme metodu za standardizovanou a i naše zkušenosti neprokazují vyšší výskyt komplikací při pozitivech rozsáhlé lymfadenektomie. V jednom preparátu bylo překvapivě vyšetřeno pouze 5 LU a nejvíce bylo vyšetřeno 49 LU v preparátu levého tračníku. Jsme v tomto případě závislí na zkušenosti patologa, nicméně rozsáhlejší lymfadenektomii vzhledem k odstranění kompletního mezokolon nejsme schopni provést. Závěr Kompletní mezokolická excize zajišťuje odstranění veškerých spádových lymfatických uzlin v mezokolon díky preparaci v embryonálně podmíněných anatomických vrstvách s centrálním podvazem cév. Ve srovnání se standardní resekcí je větší riziko peroperačních komplikací při poranění cévních struktur nebo okolních orgánů. I větší výskyt pooperačních komplikací (oběhová nestabilita, respirační infekty) nás vede k nutnosti selekce pacientů indikovaných k CME zejména tam, kde je očekávána kurativní resekce maligního nádoru. Rezervovaný přístup je třeba u stavů akutních, polymorbidních pacientů, pacientů s neresekabilními metastázami a lymfadenopatií paraaortální.

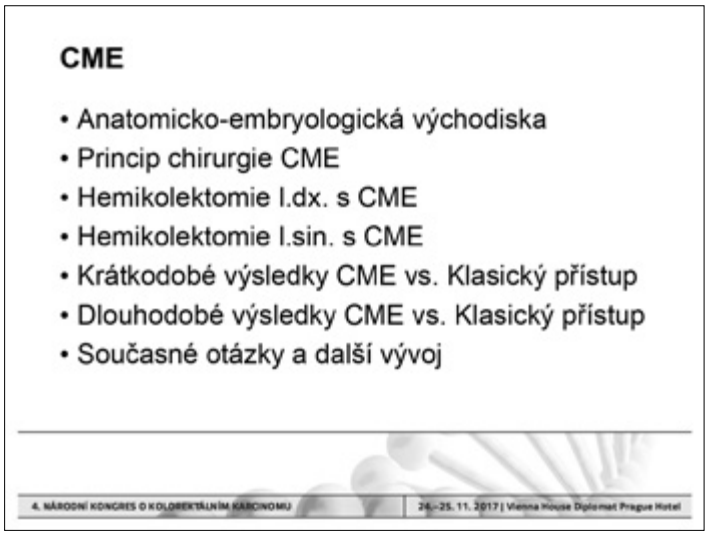
Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg.č. 16-31765A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

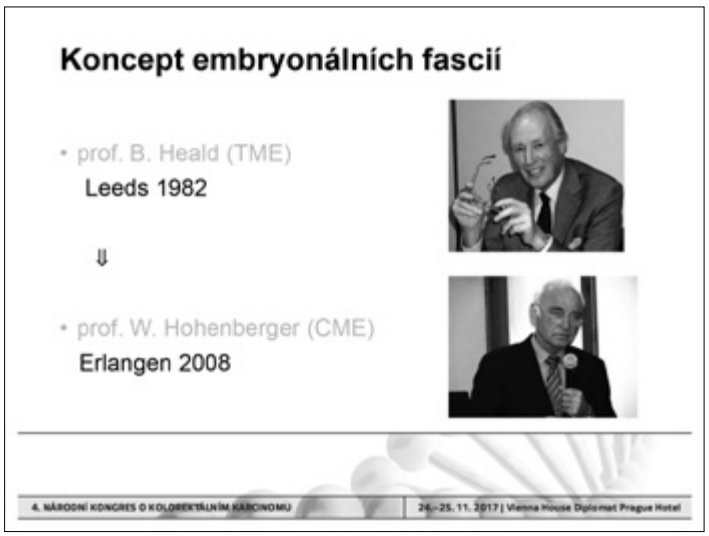
1. Heald RJ. The „Holy plane" of rectal surgery. J R Soc Med 1988;81:503-508
2. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation- technical notes and outcome. Colorectal Dis 2009;11:354-65
3. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with ‚conventional' colonic cancer surgery. Br J Surg 2016;103:581-589
4. Killeen S, Mannion M, Devaney A, et al. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. Colorectal Dis 2014;16:577-594
5. West NP, Morris EJ, Rotimi O, et al. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. Lancet Oncol 2008;9:857-865
6. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. General Rules for Clinical and Pathological Studies on Cancer of the Colon, Rectum and Anus. 2006. 7-th edn. Tokyo: Kanehara & Co. Ltd
7. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Disease-free survical after complete mesocolic excison compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. Lancet Oncol 2015;16:161-168



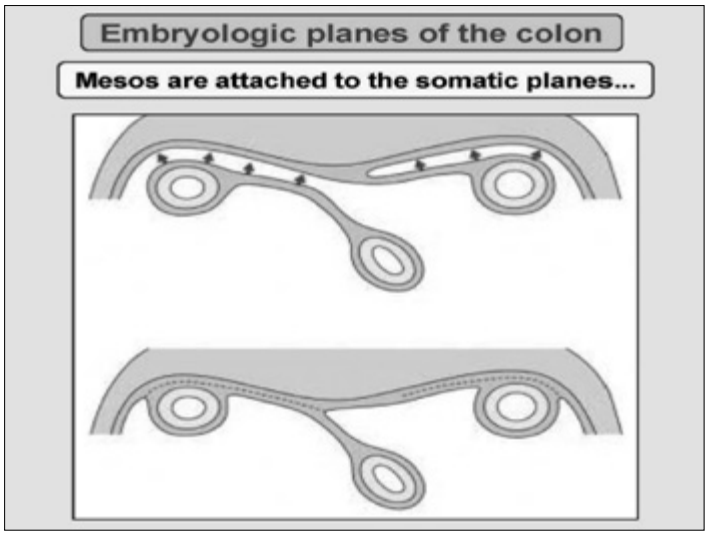
Pozn.



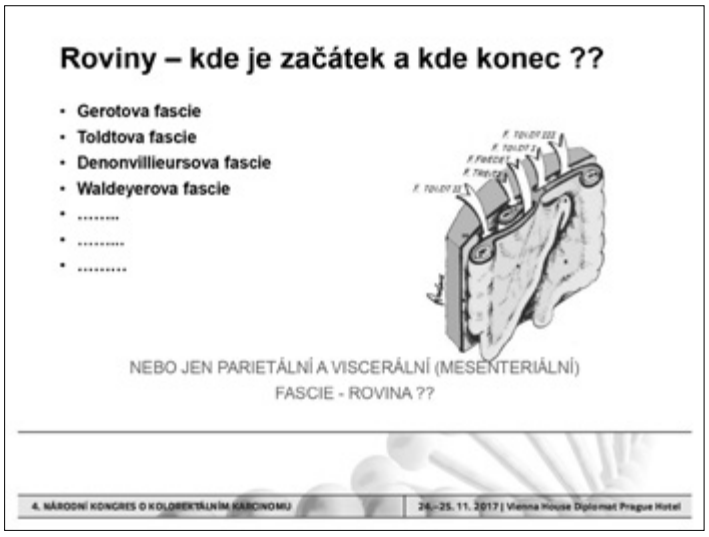
Pozn.



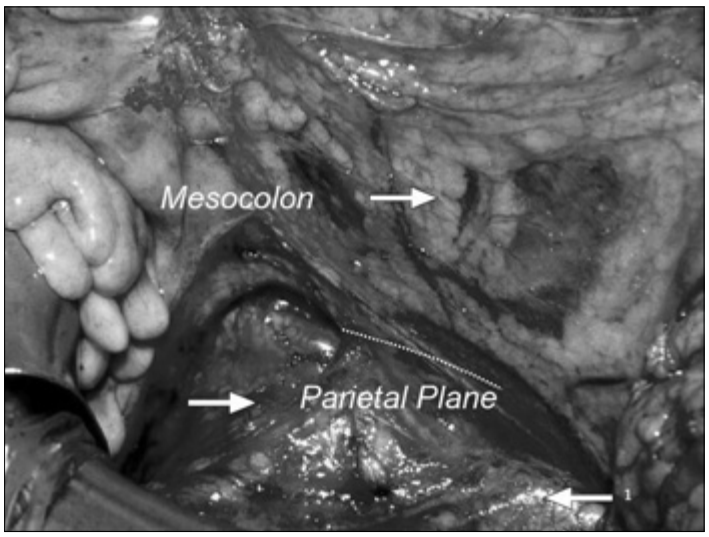
Pozn.



Pozn.



Pozn.



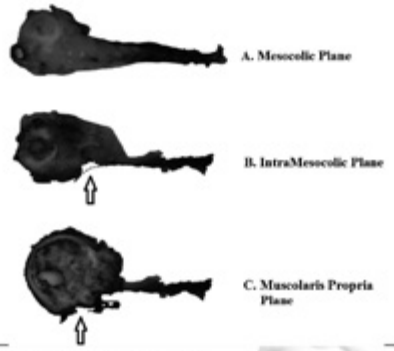
Pozn.

CHIRURGICKÉ PRINCIPY CME

- Zachování mezokolické roviny
  - návrat k embryonálnímu stádiu
  - neporušená „obálka" obsahující spádové LU
- Regionální a centrální disekce lymfatik – vertikální směr
  - vysoký podvaz vyživujících cév
- Resekce adekvátní délky střeva – longitudinální směr
  - odstranění perikolických LU

Pozn.

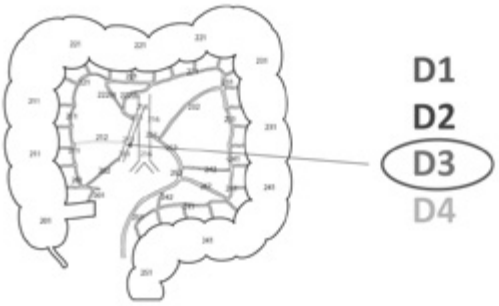
Embryologická obálka



Siani LM, et al Amer J Surg 2016

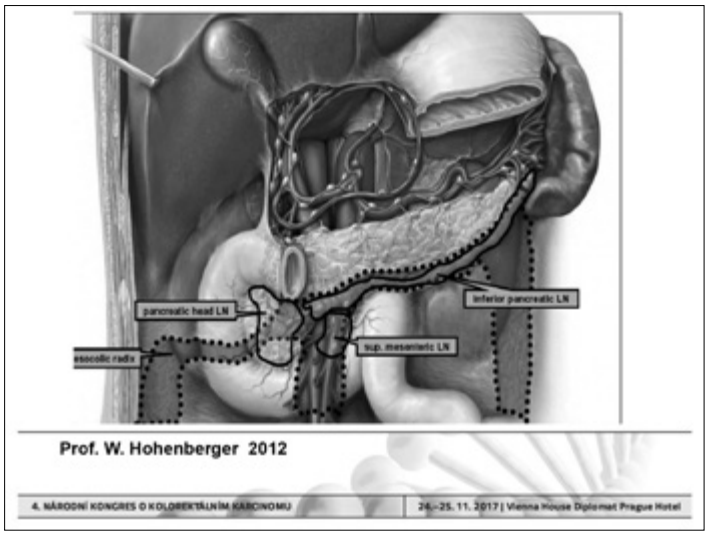
Pozn.

Japonská klasifikace Lymfatických stanic

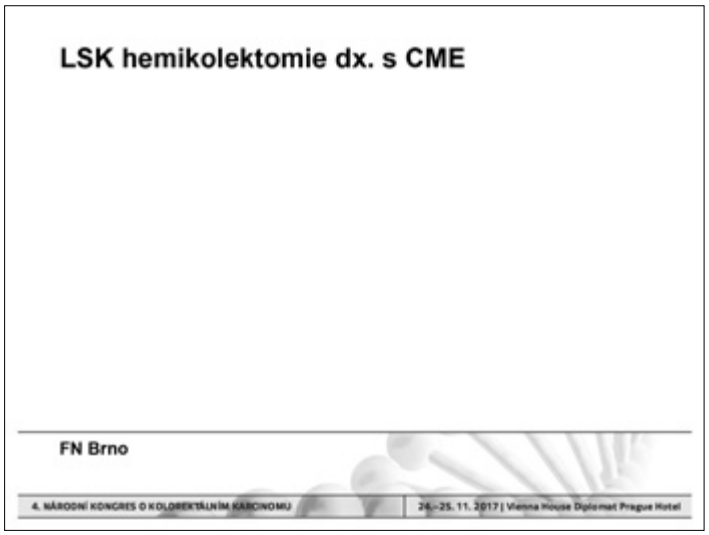


Claus A. Bertelsen, Dis Colon Rectum 2016

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Pozn.

LSK hemikolektomie l.sin. s CME

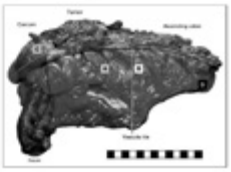
FN Brno

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Výsledky CME vs. Klasický přístup

- Počet uzlin
- Délka resekátu a plocha mezokola
- Počet N+ (T3,4)
- Satelity, Skip mts



CME vs klas.	N uzlin
West 10 Erlangen	30 vs. 18
Galizia 14 Neapol	20 vs. 15
Storli 14 Bergen	16,1 vs. 14,8
Berthelsen 16 Dansko	36 vs. 20
FN Brno 16	23 vs. 18

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

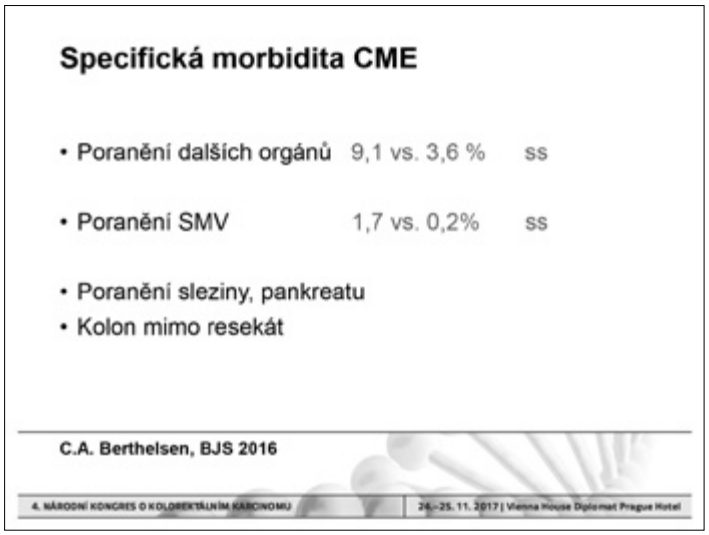
Pozn.

Morbidita CME vs. Klasická resekce

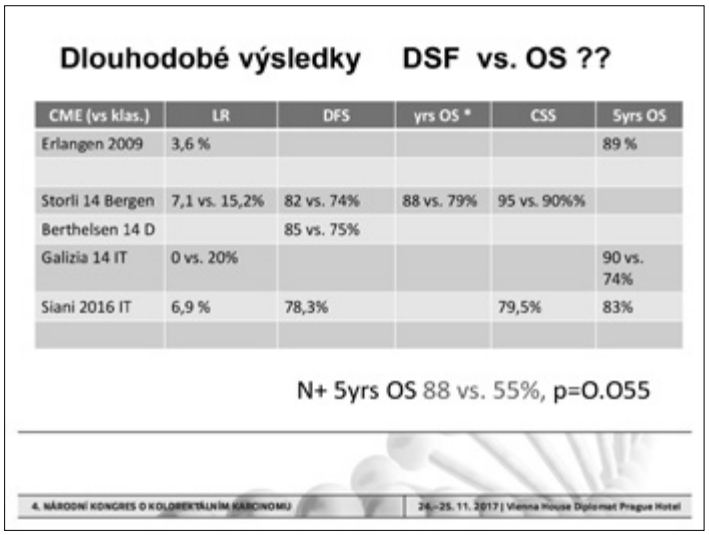
CME vs klas.	leak	paralýza	píštěle	SSI	EL
Erlangen 2009	2,7 – 5,1 %	??	0.4 %	3.4 %	3.1%
Storli 14 Norsko					2,8 vs. 8,1%
Galizia 14 Neapol	4 vs. 5%	3 vs. 2 %	??	2 vs. 3 %	??
Berthelsen 16 Dánsko	8,5 vs. 7,1 %	0,9 vs .1,8 %	??	7,9 vs. 8,3%	6,2 vs. 4,9%
Siani 2016 Řím	2,5 %	1,5 %	??	10 %	0,5%
FN Brno 2016	5 vs. 4.8 %	5 vs. 11%	10 vs. 0%	20 vs. 20%	0 vs.1,6 %

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

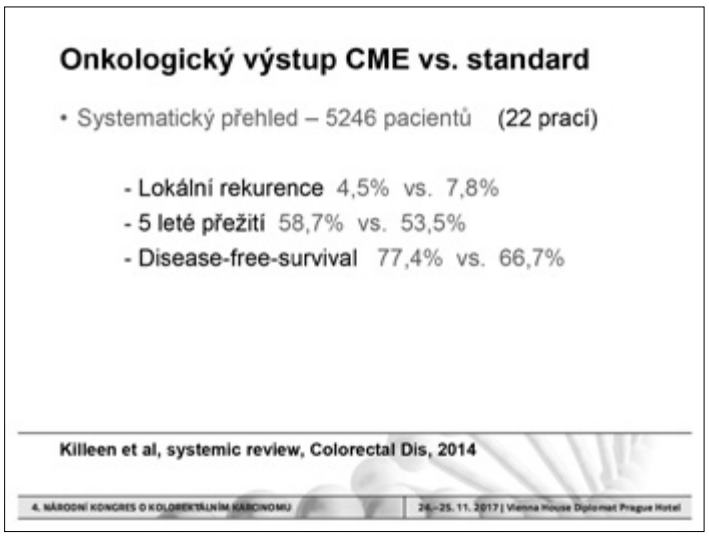
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Otázky k CME

- Racionalita Indikace CME
- Lokalizace tumoru přístup a rozsah lymfadenektomie
- Anatomická variabilita a erudice týmu
- Limitace výsledků – kvalita dat

Pozn.

Lokalizace tumoru a výskyt D3+

- **D3+** 3- 11 % **I-III**
  6 - 27% **III st. (JPN 8% III)**
- **D1+ uzliny 5-10cm vzdálené** do 23%
- **D1+ nad 10cm** do 2%

CA. Bertelsen, Dis Colon Rectum 2016

Pozn.

Lokalizace tumoru a výskyt D3+

Pravostranné tumory D3+ 1-22%

- Cékum – D3+ MCA 0%
- Fl. Hepatice, c.trnasverzum D3+ MCA 4-8%
- Ascendens - prox X distal ???

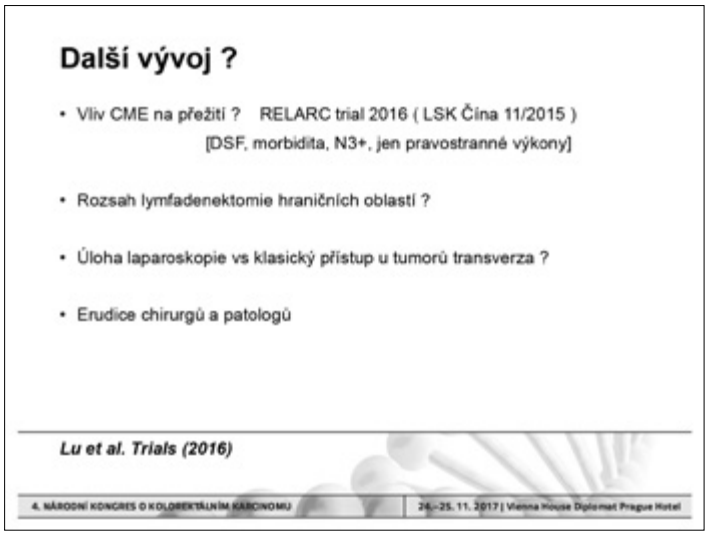
Levostranné tumory – D3+ do 12%, pT1 0%

Skip metastázy - laterální šíření do 10cm, centrálně ? data ?

G-C a S-C ligamentum- tumory transverza a flexur - kazuistiky

CA. Bertelsen, Dis Colon Rectum 2016

Pozn.


Další vývoj ?
• Vliv CME na přežití ? RELARC trial 2016 (LSK Čína 11/2015)
[DSF, morbidita, N3+, jen pravostranné výkony]
• Rozsah lymfadenektomie hraničních oblastí ?
• Úloha laparoskopie vs klasický přístup u tumorů transverza ?
• Erudice chirurgů a patologů
Lu et al. Trials (2016)
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Děkuji za pozornost !
Grolich.Tomas@fnbrno.cz
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Dehiscence, experiment, perspektivy

MUDr. Ondřej Ryska, Ph.D.
Royal Lancaster Infirmary, UHMB NHS Foundation Trust, Lancaster, Velká Británie
Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Liběchov
Chirurgická klinika 2.LF UK a ÚVN, Praha

Take home message

1. Je nutné zavést jednotnou klasifikaci anastomotického leaku
2. Standardizovaná chirurgická technika, perioperační péče a trénink jsou nutné v rámci kolorektální chirurgie
3. Jednoduchá a dostupná metoda perioperačního hodnocení anastomózy (air-leak test, endoskopie, ICG) může přispět k redukci anastomotického leaku
4. U kolorektálních pacientů je nezbytná efektivní a specifická pooperační monitorace, která umožní časnou diagnostikou anastomotického leaku

Spoluautoři: J. Kalvach[1,2], J. Pažin[1,2], J. Hadač[1,2]
[1]Ústav živočišné fyziologie a genetiky AV ČR, v. v. i., Liběchov, ČR; [2]Chirurgická klinika 2.LF UK a ÚVN, Praha, ČR

I přes pokrok v chirurgické technice a perioperační péči se výskyt komplikací po kolorektálních výkonech včetně frekvence dehiscence anastomózy (AL) výrazněji nemění. AL prokazatelně zhoršuje funkční a onkologické výsledky, zvyšuje riziko trvalé stomie, náklady i celkovou mortalitu.

V minulosti byla identifikována řada rizikových faktorů AL. Pouze některé z nich jsou reálně ovlivnitelné. Kromě standardizované perioperační péče s předoperační optimalizací kondice, nutrice a medikace, by mohla výskyt AL snížit některá specifická opatření. Jedním z nich je rutinní perioperační hodnocení anastomózy (air-leak test, endoskopie, fluorescenční angiografie).

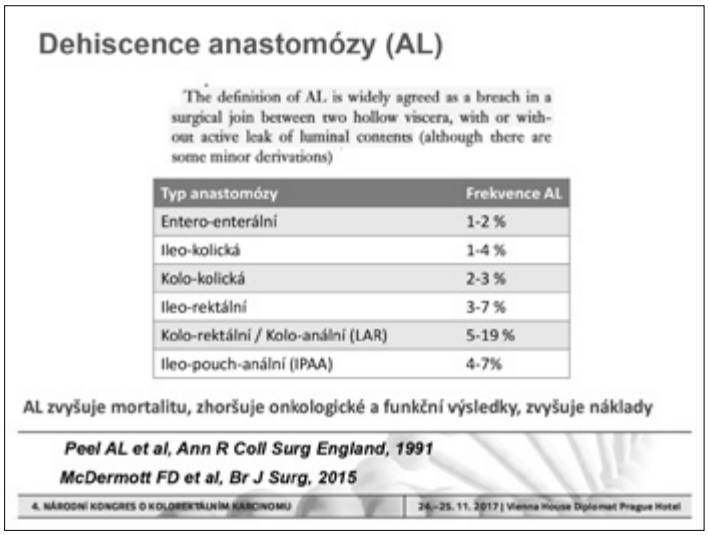
Sledování různých prediktorů v pooperačním období přispívá k časnější diagnostice AL, což předchází rozvoji sepse a zlepšuje celkové výsledky. Mimo běžných sérových markerů zánětu mohou být hodnoceny hladiny prozánětlivých cytokinů v břišním výpotku, produkty anaerobního metabolizmu pomocí nitrobřišní mikrodialýzy nebo slizniční pH měřené přímo v místě anastomózy.

Většina těchto slibných metod je aktuálně ve fázi experimentálního nebo klinického hodnocení a je třeba provést prospektivní randomizované studie. Dále je nutné vytvořit algoritmus intervencí, které budou indikovány na základě výsledků výše zmíněných testů.

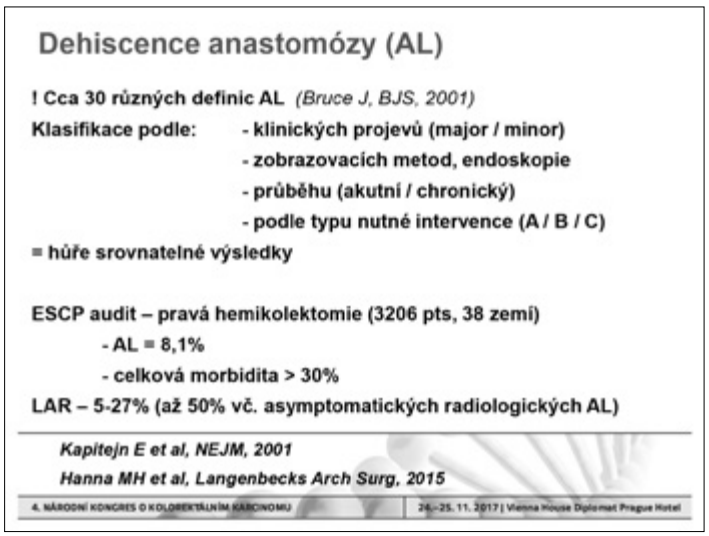
Literatura

1. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME et al. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Br J Surg 2015; 102: 462–479.
2. Alves A, Panis Y, Mathieu P et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery Arch Surg, 2005; 44: 278–283.
3. Fraccalvieri D, Biondo S, Saez J et al. Management of colorectal anastomotic leakage: differences between salvage and anastomotic takedown. Am J Surg. 2012;204(5):671-6.
4. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20: 817–825.
5. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J et al. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. Ann Surg 2007; 246: 207–214.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Rizikové faktory

- Systematický přehled
- Zařazeno 451 / 1707 prací

= nejednotná metodika studií

? Věk
? DM
? Technika (laparoskopie)

McDermott FD et al, Br J Surg, 2015

Pozn.

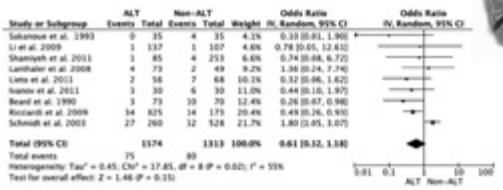
Prevence – perioperační hodnocení

Air-leak test

- 20 studií

= vyšší výskyt AL u pts s pozitivním testem (11,4 vs. 4,2 %, p<0,001)

! Pozitivita testu – 1,5 – 24,7 %



Wu Z et al, Int J Colorectal Dis. 2016

Pozn.

Prevence – perioperační hodnocení

Endoskopie

(kombinace s NBI)

5 studií (N=950)

- AL - pozitivní test: 7,7%
  - negativní test: 7,3% (p=0,30)

+ lze kombinovat s air-leak testem

+ lze vizualizovat a ošetřit krvácení ze staplerové sutury

Parmeggiani et al, 2012; Hanna MH et al, Langenbecks Arch Surg, 2015

Pozn.

Prevence – perioperační hodnocení perfuze

metoda	+	-
Transabdominal Doppler US Transabdominal / Scanning Laser Doppler flowmetry	Neinvazivní	Dostupnost, learning curve, scan pouze pro laparoskopii
Tissue oxygen tension/tonometry Visible light and NIR O_2 spectroscopy	Objektivní měření	Limitovaná reprodukovatelnost, dostupnost vybavení
Narrow band imaging via colonoscopy	Přímá vizualizace anastomózy event. ischemické sliznice	Subjektivní, dostupnost
Laser fluorescence angiography with ICG Near infrared fluorescence angiography with ICG	Minimálně invazivní, dobrá dostupnost	Subjektivní hodnocení

Pozn.

Prevence – perioperační hodnocení

Hodnocení perfuze

ICG (fluorescenční angiografie – NIR)

- zobrazení mikroperfuze (minimálně invazivní, lze opakovat)

Reference	Leakage rate among patients with sufficient perfusion	Leakage rate among patients with insufficient perfusion and operative changes	Leakage rate among patients with insufficient perfusion and no operative changes	Leakage rate in the control group
Kashuna et al. [30]	(0–7)*/173	(0–7)*/28*	–	15/201
Kin et al. [34]	12/165	1/8*	–	11/173
Cuesa et al. [20]	0/43	0/7*	–	–
Shorwinter et al. [26]	0/16	0/2*	2/3	–
Shorwinter [25]	0/7	–	–	–
Jafari et al. [29]	1/13	0/3*	–	4/22
Kin et al. [24]	0/29*	–	–	–
Hellan et al. [35]	0/24	2/16*	–	–
Jafari et al. [36]	3/138	0/11*	–	–
Watanabe et al. [28]	3/68	4/51*	–	–
Protyniak et al. [27]	2/73	0/4*	–	–
Boni et al. [32]	1/103	0/4*	–	–
Gelmi et al. [37]	1/16	0/2*	–	–
In total:	38/992 (3.83 %)			30/396 (7.58 %)

Degett TH et al, Langenbecks Arch Surg, 2016

Pozn.

Prevence – perioperační hodnocení

Hodnocení perfuze

ICG (fluorescenční angiografie – NIR)

- zobrazení mikroperfuze (minimálně invazivní, lze opakovat)

PILLAR II (N=139)

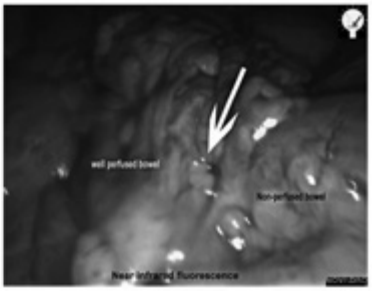
= u 11 (8%) pts změna strategie

= AL – 2 (1,4%)

? nízká resekce

? Subjektivita hodnocení

? výsledky RCT



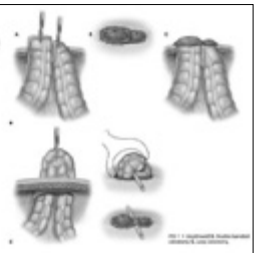
Zkušenosti na 9 pracovištích v ČR
(3 rutinně u resekce rekta)

Jafari MD et al, J Am Coll Surg, 2015

Škrovina et al, RvCH, 2016

Pozn.

Prevence – protektivní stomie



= tradiční a široce využívaná technika
(nezabraňuje AL ale jeho následkům)

+ snižuje riziko klinicky manifestního AL
+ redukuje frekvenci re-operací

- riziko dehydratace a AKI 1-16%
- až 60% pacientů má komplikace se stomií
- 40-50% se nedočká obnovení kontinuity
- morbidita, mortalita spojená s 2. operací

Hanna MH et al, Langenbecks Arch Surg, 2015; Matthiessen P et al, Ann Surg, 2007; Nurkin S et al, Colorectal Dis, 2013

Pozn.

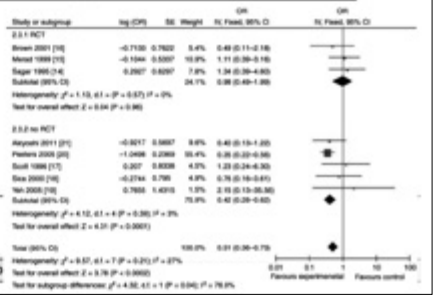
Prevence – drény po kolorektální operaci

Karliczek A, 2006 (N=1140)

Outcome measure	Drainage n/N	%	No drainage n/N	%	Risk difference (%)	95% confidence interval
Mortality	18/573	3	25/567	4	1	0.39–1.31
Clinical anastomotic dehiscence	11/522	2	7/519	1	1	0.61–3.95
Radiological anastomotic dehiscence	16/522	3	19/519	4	1	0.62–1.61
Wound infection	29/573	5	28/567	5	0	0.60–1.76
Reintervention	34/542	6	28/539	5	1	0.73–2.05
Extra-abdominal complications	34/522	7	32/519	6	1	0.66–1.85

VS.

Rondelli F, 2014
(N=2277): ANO u LAR



Pozn.

Časná diagnostika AL

! Pozdní diagnostika – vyšší morbidita, mortality, horší funkční výsledky (negativní CT, hospitalizace přes víkend prodlužuje o 2 dny)

Nejčastěji: 6-9. den po operaci *(Doeksen A, WJG, 2007)*

Plazmatické markery (CRP, Leu)

3. den > 200 *(Pedersen T, 2012)*

3. den > 172; 4. den > 124, 5.den >144 **(NPV=97%)** *(Singh PP, 2014)*

Analýza výpotku (vyžaduje dlouhodobou drenáž)

Mikrobiologie, cytokiny (TNFa, IL-6), MMPs *(Wright EC, 2017)*

CT (expert dependentní)

Sen: 15-57% (52-83% s vodným kontrastem do rekta)

Klinické příznaky (skórovací systémy)

Colon leakage Score (CLS) / DULK score

Pozn.

Časná diagnostika AL

Grade	Example/CT findings/ sepsis bundles	Clinical signs of peritonitis	Haemodynamic changes	Setting	Inotropes	Intervention
1	Deviated from expected course; biochemical abnormalities	No	None	Level 0 (ward), colorectal nursing	No	Observe drain/fistula output
2	Sepsis and ileus amenable to abscess drainage	No	None (or tachycardia rapidly responsive to treatment)	Level 0 (ward)	No	Antibiotics and TPN if needed
3	Sepsis with ileus; requirement for nasogastric drainage and urinary catheterization	Single quadrant	Persistent tachycardia but normotensive	Level 1 (ward with critical care input)	No	Careful observation, antibiotics, TPN; low threshold for laparotomy
4	Severe sepsis	Multiple quadrants	Tachycardia and hypotension	Level 2 (HDU)	+/-	Resuscitation and expedient laparotomy
5	Septic shock	Generalized	Tachycardia, hypotension and shock	Level 3 (ITU)	Yes	Resuscitation, intensive care and emergency laparotomy

TPN, total parenteral nutrition; HDU, high-dependency unit; ITU, intensive therapy unit.

McDermott FD, Winter DC et al. St Vincent's University Hospital, Dublin, 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Časná diagnostika AL

Slizniční pH

- **Katetr zaveden intraluminálně peroperačně (žaludek, anastomóza)**
- **60 min měření pCO2 (24, 48 hod po OP)**

Prospektivní studie - 90 pts resekce rekta

Univariate Analysis of Factors Affecting Anastomotic Leak (N = 90): Continuous Variables

	Leak Mean (95% CI)	No Leak Mean (95% CI)	*P* Value
Age (yr)	67.4 (60.74–74.06)	66.54 (64.05–69.02)	0.989
Level of tumor	9.6 (5.15–14.05)	20.21 (17.01–23.42)	0.001
Operating time (min)	228 (209.9–246.1)	195.75 (187.06–254.44)	0.011
Gastric pHi 24 hr	7.3 (7.23–7.37)	7.37 (7.36–7.39)	0.027
Anastomotic pHi 24 hr	7.05 (6.85–7.26)	7.32 (7.29–7.35)	0.0015
Gastric pHi 48 hr	7.42 (7.29–7.55)	7.38 (7.36–7.41)	0.817
Anastomotic pHi 48 hr	7.22 (7.12–7.32)	7.33 (7.29–7.38)	0.087

Association Between Anastomotic pHi at 24 Hours and Anastomotic Leak

	pH < 7.28	pH > 7.28	
Leak	9	1	10
No Leak	23	57	80
Total	32	58	90

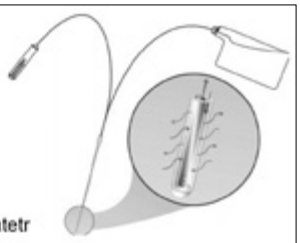
OR = 22,304 (95% confidence interval = 2,672–186,185); *P* = 0.0002
pHi = intramucosal pH; OR = odds ratio.

Milan M, Dis Colon Rectum, 2006

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Časná diagnostika AL

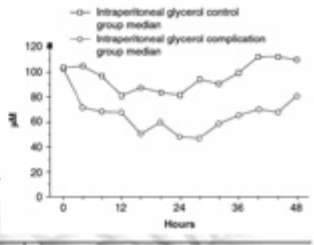


Mikrodialýza

- **Původně CNS, kontinuální monitorace, membrána 100kDa, 0,3-5 uL/min**

Abdominální výkon (N=60) 48 hod po OP, katetr intraperitoneálně a podkožně

- 16 pts mělo závažnou komplikaci
- glycerol: 64,0 vs. 94,6 uM; p=0,0015
- L/P ratio: 13,7 vs. 11,1; p=0,0073



Hörer TM, Scand J Gastroenterol, 2011

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Časná diagnostika AL

Mikrodialýza

Daams F, Tech Coloproctol, 2014

24 pacientů, levostranná resekce

- Monitorace prvních 5 dní, katetr intraperitoneálně

RE: 3 (17%) pacienti měli AL

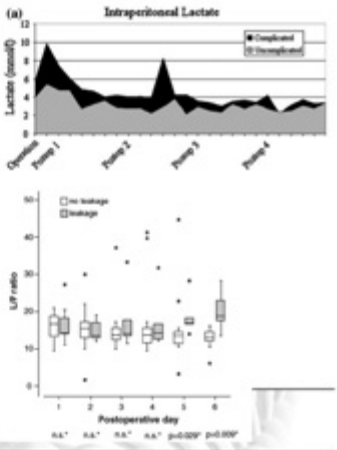
(1x AL diagnostikován 42.den)

Matthiessen P, DCR, 2007

23 pacientů, resekce rekta

- Monitorace 6 dní, intraperitoneálně

RE: AL 7 pts (30%)



Pozn.

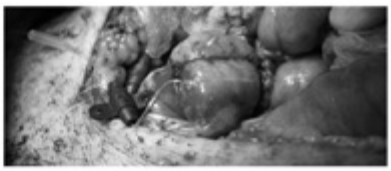
Časná diagnostika AL

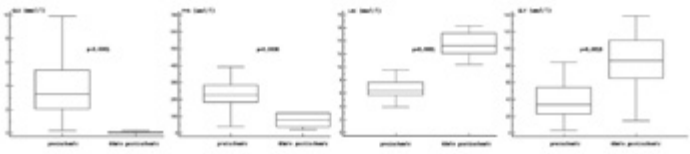
Mikrodialýza – experiment

Model ischemie (5 prasat) s kolorektální anastomózou

katetr 1: intramurálně

katetr 2: na seróze



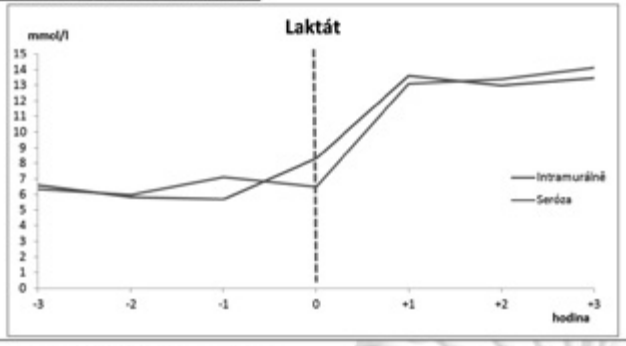


Kalvach J, Ryska O et al, 2017

Pozn.

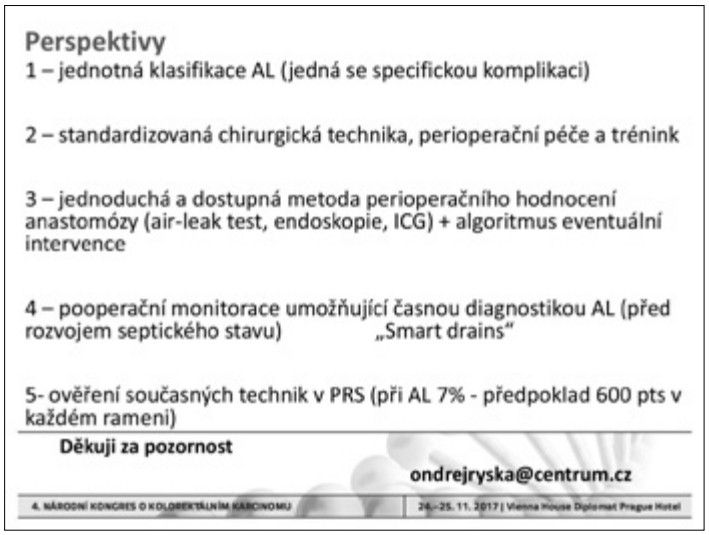
Časná diagnostika AL

Mikrodialýza – experiment



Kalvach J, Ryska O et al, 2017

Pozn.


Perspektivy
1 – jednotná klasifikace AL (jedná se specifickou komplikaci)
2 – standardizovaná chirurgická technika, perioperační péče a trénink
3 – jednoduchá a dostupná metoda perioperačního hodnocení anastomózy (air-leak test, endoskopie, ICG) + algoritmus eventuální intervence
4 – pooperační monitorace umožňující časnou diagnostikou AL (před rozvojem septického stavu) „Smart drains“
5- ověření současných technik v PRS (při AL 7% - předpoklad 600 pts v každém rameni)
Děkuji za pozornost
ondrejryska@centrum.cz
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Komplikace v chirurgii kolorektálního karcinomu

prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno

Take home message

1. Komplikace byly, jsou a budou součástí kolorektální chirurgie – nelze je zcela eliminovat, ale je snaha snížit četnost jejich výskytu.
2. Komplikace zhoršují onkologický outcome pacienta.
3. Eliminovat ovlivnitelné faktory vzniku komplikací.
4. Rozpoznat neovlivnitelné rizikové faktory a podle toho volit typ výkonu u konkrétního pacienta.

Spoluautoři: Vladimír Čan, Vladimír Procházka, Tomáš Grolich, Filip Marek, Andrea Zetelová
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno

Kolorektální chirurgie je charakterizována vysokou pooperační morbiditou a i nenulovou mortalitou. Z velké části se na této skutečnosti podílejí především komplikace v hojení anastomózy. Anastomotické komplikace můžeme zařadit do skupiny komplikací spojených s rekonstrukční fází operačního výkonu. Jejich incidence narůstá distálním směrem. Nejrizikovější co do četnosti komplikací jsou tedy distální nízké kolorektální a koloanální anastomózy. Většinou se tyto komplikace klinicky projeví až v pooperačním období s odstupem několika dní. Naproti tomu komplikace resekční fáze (krvácení a poranění okolních orgánů) se ve většině případů projeví již během operace či v časném pooperačním období.

Faktory zvyšující riziko výskytu komplikací můžeme rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi faktory, které nelze medicínsky ovlivnit řadíme pohlaví, věk, interní komorbidity a předchozí operace. Ale třeba anémie, malnutrice, poruchy koagulace a jiné patří do skupiny faktorů ovlivnitelných. Právě tyto rizikové faktory jsou cílem perioperačního multidisciplinárního **týmu, který se snaží právě tyto faktory eliminovat. Záleží ale též i na faktoru časovém, protože některé rizikové faktory lze ovlivnit až v delším časovém horizontu (obezita,** tabakismus, atd.).

Chirurg může ovlivnit výskyt komplikací především volbou operační taktiky a správnou indikací výkonu u konkrétního pacienta s přihlédnutím na zjištěné rizikové faktory. Kupříkladu u zvláště rizikových pacientů je vhodné zvolit resekční výkon bez anastomózy, například low Hartmann resekci s vyvedením terminální kolostomie místo nízké přední resekce s kolorektální anastomózou.

Snížení incidence komplikací se může dít i cestou správného výběru operačního týmu. Podle všech studií zabývajících se problematikou komplikací kolorektální chirurgie je operatér významným nezávislým prognostickým faktorem výskytu komplikací. Stejně tak má pro výsledek operace význam i výběr chirurgického pracoviště s dostatečným objemem operací a zkušenostmi v kolorektální chirurgií, zvláště v operativě **rekta.**

U pacientů s onkologickým onemocněním byla jasně prokázána souvislost mezi výskytem komplikací a onkologickou prognózou pacienta a to v nepřímé úměře. Proto u těchto zvláště rizikových pacientů je velká snaha o snížení výskytu komplikací na minimum, aby mohli brzy po operaci podstoupit onkologickou léčbu.

Literatura

1. Clancy C, Burke JP, Barry M, Kalady MF, Coffey JC. A Meta-Analysis to Determine the Effect of Primary Tumor Resection for Stage IV Colorectal Cancer with Unresectable Metastases on Patient Survival. Ann Surg Oncol. 2014 Nov;21(12):3900–8.
2. Kiran RP, Murray ACA, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined Preoperative Mechanical Bowel Preparation With Oral Antibiotics Significantly Reduces Surgical Site Infection, Anastomotic Leak, and Ileus After Colorectal Surgery. Ann Surg. 2015 Sep;262(3):416–25.
3. Keller DS, Senagore AJ, Lawrence JK, Champagne BJ, Delaney CP. Comparative effectiveness of laparoscopic versus robot-assisted colorectal resection. Surg Endosc. 2014 Jan;28(1):212–21.
4. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced Recovery Program in Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. World JSurg. 2014 Jun;38(6):1531–41.
5. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. Surg Today. 2016 Jun;46(6):668–85.
6. Juo Y-Y, Hyder O, Haider AH, Camp M, Lidor A, Ahuja N. Is Minimally Invasive Colon Resection Better Than Traditional Approaches? First Comprehensive National Examination With Propensity Score Matching. JAMA Surg. 2014 Feb;149(2):177–84.
7. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: A metaanalysis of 610 patients. Surgery. 2015 Feb;157(2):211–22.
8. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. Br J Surg. 2015 May;102(6):590–8.
9. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1804-U84.
10. Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O, et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. Surg Endosc. 2014 Jul;28(7):2221–6.
11. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus Rehabilitation A Randomized Control Trial in Patients Undergoing Colorectal Resection for Cancer. Anesthesiology. 2014 Nov;121(5):937–47.
12. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative Colonic Stents Versus Emergency Surgery for Acute Left-Sided Malignant Colonic Obstruction: A Meta-analysis. J Gastrointest Surg. 2014 Mar;18(3):584–91.
13. Miller TE, Thacker JK, White WD, Mantyh C, Migaly J, Jin J, et al. Reduced Length of Hospital Stay in Colorectal Surgery after Implementation of an Enhanced Recovery Protocol. Anesth Analg. 2014 May;118(5):1052–61.
14. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, et al. Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leak After Colectomy: A National Analysis. Dis Colon Rectum. 2015 Mar;58(3):333–8.
15. Aly EH. Robotic colorectal surgery: summary of the current evidence. Int J Colorectal Dis. 2014 Jan;29(1):1–8.
16. Ratti F, Schadde E, Masetti M, Massani M, Zanello M, Serenari M, et al. Strategies to Increase the Resectability of Patients with Colorectal Liver Metastases: A Multi-center Case-Match Analysis of ALPPS and Conventional Two-Stage Hepatectomy. Ann Surg Oncol. 2015 Jun;22(6):1933–42.
17. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. Br J Surg. 2014 Mar;101(4):339–46.
18. Brown SR, Mathew R, Keding A, Marshall HC, Brown JM, Jayne DG. The Impact of Postoperative Complications on Long-term Quality of Life After Curative Colorectal Cancer Surgery. Ann Surg. 2014 May;259(5):916–23.
19. Morris MS, Deierhoi RJ, Richman JS, Altom LK, Hawn MT. The Relationship Between Timing of Surgical Complications and Hospital Readmission. JAMA Surg. 2014 Apr;149(4):348–54.
20. Fernandez-Hevia M, Delgado S, Castells A, Tasende M, Momblan D, del Gobbo GD, et al. Transanal Total Mesorectal Excision in Rectal Cancer Short-term Outcomes in Comparison With Laparoscopic Surgery. Ann Surg. 2015 Feb;261(2):221–7.
21. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2001 Sep;88(9):1157–68.
22. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg. 2011 May;253(5):890–9.
23. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. J Am Coll Surg. 2009 Feb;208(2):269–78.

24. Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. Patient Saf Surg. 2010 Mar 25;4:5.
25. Akyol A, Mcgregor J, Galloway D, Murray G, George W. Anastomotic Leaks in Colorectal-Cancer Surgery – a Risk Factor for Recurrence. Int J Colorectal Dis. 1991;6(4):179–83.
26. Krarup P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic Leak Increases Distant Recurrence and Long-Term Mortality After Curative Resection for Colonic Cancer. Ann Surg. 2014 May;259(5):930–8.
27. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. Br J Surg. 2014 Mar;101(4):424–32.
28. Kann BR. Early Stomal Complications. Clin Colon Rectal Surg. 2008 Feb;21(1):23–30.
29. Averyt JC, Nishimoto PW. Addressing sexual dysfunction in colorectal cancer survivorship care. J Gastrointest Oncol. 2014 Oct;5(5):388–94.
30. Dowswell G, Ismail T, Greenfield S, Clifford S, Hancock B, Wilson S. Men's experience of erectile dysfunction after treatment for colorectal cancer: qualitative interview study. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5824.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Komplikace v chirurgii kolorektálního karcinomu

Prof. MUDr. Zdeněk Kala, CSc.
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno

Pozn.

Spoluautoři

- **MUDr. Vladimír Čan**
  - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno
- **MUDr. Vladimír Procházka, Ph.D.**
  - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno
- **MUDr. Tomáš Grolich, Ph.D.**
  - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno
- **MUDr. Filip Marek, Ph.D.**
  - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno
- **MUDr. Andrea Zetelová**
  - Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Brno

Pozn.

ROZDĚLENÍ KOMPLIKACÍ

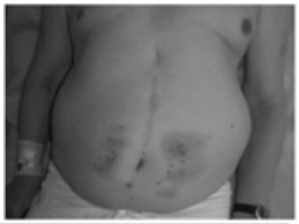
- **Resekční fáze**
  - Vstup do dutiny břišní
  - Poranění orgánů
  - Krvácení
  - Devitalizace kolon
- **Rekonstrukční fáze**
  - Dehiscence anastomózy

- Juo Y-Y, Hyder O, Haider AH, Camp M, Lidor A, Ahuja N. Is Minimally Invasive Colon Resection Better Than Traditional Approaches? First Comprehensive National Examination With Propensity Score Matching. JAMA Surg. 2014 Feb;149(2):177–84.
- Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1804–U84.

Pozn.

RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KOMPLIKACÍ

- **NEOVLIVNITELNÉ !**
  - Věk a pohlaví
  - Anamnéza
    - Neurologické a KVS příhody
  - Předchozí operace



Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. Patient Saf Surg. 2010 Mar 25;4:5.

Pozn.

RIZIKOVÉ FAKTORY VZNIKU KOMPLIKACÍ

- **OVLIVNITELNÉ!**
  - Operační tým
  - Nutriční stav
  - Anémie
  - Koagulace
  - Kouření ?
  - Obezita (BMI) ???

Kirchhoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. Patient Saf Surg. 2010 Mar 25;4:5.

Pozn.

POST-OP RIZIKOVÉ FAKTORY

- **Bolest**
- **Mobilizace pacienta**
- **Dieta**
- **Včasné rozpoznání komplikací a jejich léčba**

- Miller TE, Thacker JK, White WD, Mantyh C, Migaly J, Jin J, et al. Reduced Length of Hospital Stay in Colorectal Surgery after Implementation of an Enhanced Recovery Protocol. Anesth Analg. 2014 May;118(5):1052–61.
- Morris MS, Deierhoi RJ, Richman JS, Altom LK, Hawn MT. The Relationship Between Timing of Surgical Complications and Hospital Readmission. JAMA Surg. 2014 Apr;149(4):348–54.

Pozn.

NÁSLEDKY KOMPLIKACÍ

- Pro pacienta
- Pro pracoviště
- Forenzní dopady
- Ekonomické
- ZHORŠUJÍ ONKOLOGICKOU PROGNÓZU!

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

INDIVIDUÁLNÍ PŘÍSTUP

- Vzhledem k rizikovým faktorům
- Indikace výkonů
  - Resekce bez anastomózy
  - Volba typu anastomózy
  - Protektivní ileostomie
  - Použití nových technologií
    - ICG, termokamera

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

OPERAČNÍ TÝM

- Zkušenosti pracoviště
  - High volume center
- Erudice operačního týmu
  - Learning curve

Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery: Comparison of Right-Sided and Left-Sided Resections. *Annals of Surgery*. 2005;242(1):83-91. doi:10.1097/01.sla.0000167857.14690.68

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

OPERAČNÍ TÝM

- **OVLIVNITELNÝ faktor**
  - Nezávislý prognostický faktor
  - Zkušenosti operatéra
  - Asistence, perioperační skupina
- **Komplement**
  - Radiologie
  - ARO
  - Nutriční tým
  - …

Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, Fazio VW. Evaluation of the Learning Curve in Laparoscopic Colorectal Surgery: Comparison of Right-Sided and Left-Sided Resections. *Annals of Surgery*. 2005;242(1):83-91. doi:10.1097/01.sla.0000167857.14690.68

Pozn.

KOMPLIKACE RESEKČNÍ FÁZE

- **Poranění orgánů**
- **Krvácení**
- **Devitalizace kolon**

- Juo Y-Y, Hyder O, Haider AH, Camp M, Lidor A, Ahuja N. Is Minimally Invasive Colon Resection Better Than Traditional Approaches? First Comprehensive National Examination With Propensity Score Matching. JAMA Surg. 2014 Feb;149(2):177-84.
- Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1804-U84.

Pozn.

PORANĚNÍ ORGÁNŮ

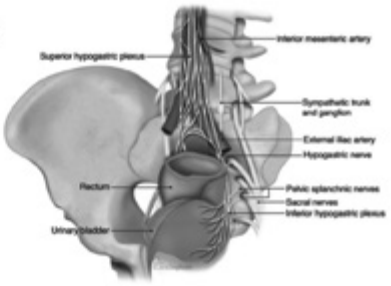
- **Nervové plexy**
- **Uretery**
- **Ledviny**
- **Pankreas**
- **Duodenum**
- **Žaludek**
- **Prostata, semenné váčky**
- **Močový měchýř**
- **Pochva**

Brown SR, Mathew R, Keding A, Marshall HC, Brown JM, Jayne DG. The Impact of Postoperative Complications on Long-term Quality of Life After Curative Colorectal Cancer Surgery. Ann Surg. 2014 May;259(5):916–23

Pozn.

NEUROVEGETATIVNÍ POTÍŽE

- **Sexuální poruchy**
  - Erektilní dysfunkce
  - Retrográdní ejakulace
  - „Pelvic happiness"
- **Močové funkce**
  - Močová retence
  - Únik moče - ischúrie



- Averyt JC, Nishimoto PW. Addressing sexual dysfunction in colorectal cancer survivorship care. J Gastrointest Oncol. 2014 Oct;5(5):388–94.
- Dowswell G, Ismail T, Greenfield S, Clifford S, Hancock B, Wilson S. Men's experience of erectile dysfunction after treatment for colorectal cancer: qualitative interview study. BMJ. 2011 Oct 18;343:d5824.

Pozn.

KOMPLIKACE REKONSTRUKČNÍ FÁZE

- **DEHISCENCE ANASTOMÓZY**

- Juo Y-Y, Hyder O, Haider AH, Camp M, Lidor A, Ahuja N. Is Minimally Invasive Colon Resection Better Than Traditional Approaches? First Comprehensive National Examination With Propensity Score Matching. JAMA Surg. 2014 Feb;149(2):177–84.
- Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP, et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. J Clin Oncol. 2014 Jun 10;32(17):1804–U84.

Pozn.

DEHISCENCE ANASTOMÓZY

- **Závažná komplikace**
  - Incidence
    - *Rektum* 5 – 22%
    - *Tračník* 1,5 – 10%
  - Mortalita
    - *Rektum*
    - *Tračník*

- Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment. World Journal of Gastroenterology : WJG. 2013;19(15):2283–2297. doi:10.3748/wjg.v19.i15.2283.
-Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. Br J Surg. 2014 Mar;101(4):424–32.

Pozn.

DEHISCENCE ANASTOMÓZY

- **Sterkorální peritonitida**
  - Septický stav
  - Nutnost další revize dutiny břišní
  - Terminální stomie
- **Nutnost delší chirurgické péče**
  - (Re)-Hospitalizace
  - Zvýšení nákladů na léčbu
- **Nemožnost podat adjuvantní léčbu**
  - Zhoršení přežívání pacientů

Krarup P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic Leak Increases Distant Recurrence and Long-Term Mortality After Curative Resection for Colonic Cancer. Ann Surg. 2014 May;259(5):930–8.

Pozn.

DEHISCENCE ANASTOMÓZY

- **Rizikové faktory**
  - Neurologické a KVS příhody !
  - Mužské pohlaví
  - Užívání kortikoidů
  - Kouření
  - Neoadjuvantní léčba
  - Dlouhá operace

- Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. Br J Surg. 2001 Sep;88(9):1157–68.

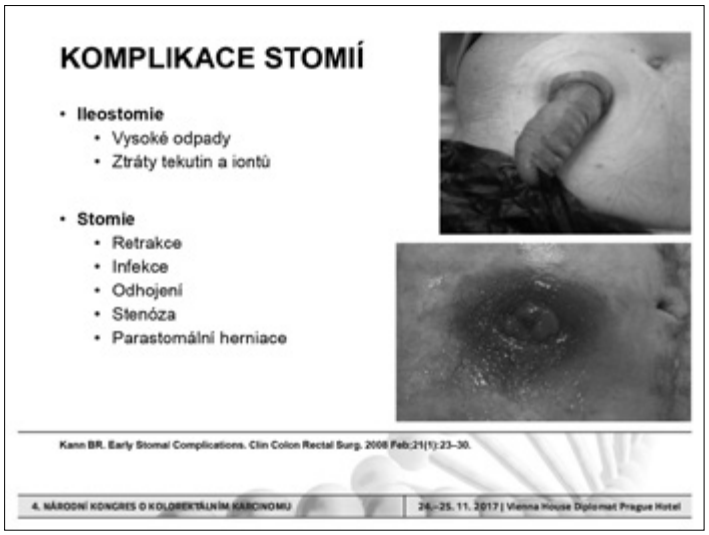
Pozn.

PROTEKTIVNÍ ILEOSTOMIE

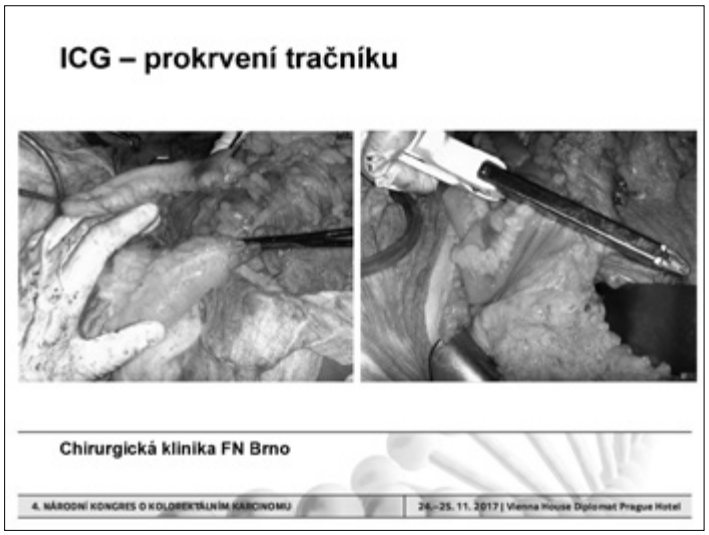
- **Často ještě před neoadjuvantní léčbou u pokročilého stenotizujícího tumoru rekta**
- **NEZABRÁNÍ dehiscenci anastomózy!**
  - Zmírňuje následky dehiscence
    - Velmi mírná peritonitida
    - Malé kolekce perianastomoticky
      - CT drenáž, transanální drenáž
- **Snaha o REDUKCI počtu stomií**
  - Redukce amputací rekta
  - ERAS
  - Nové metody hodnocení prokrvení tračníku (ICG, termokamera)

- Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, et al. Risk Factors and Consequences of Anastomotic Leak After Colectomy: A National Analysis. Dis Colon Rectum. 2015 Mar;58(3):333–8.

Pozn.



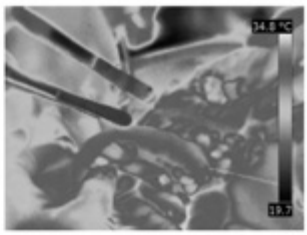
Pozn.



Pozn.

Pozn.

Termokamera – prokrvení tračníku



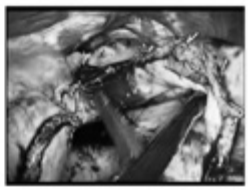
Chirurgická klinika FN Brno

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

DEHISCENCE ANASTOMÓZY

- **MANUÁLNÍ VS. STAPLEROVÁ anastomóza**
  - Bez rozdílu incidence leaku
- **Selhání stapleru??**



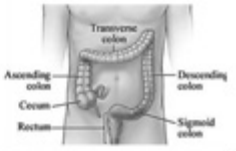
Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic review of the technique of colorectal anastomosis. JAMA Surg 2013; 148: 190-201 PMID: 23426599 DOI: 10.1001/2013.jamasurg.33

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

DEHISCENCE ANASTOMÓZY

- **Od orálního rekta proximálně**
  - stejná incidence leaku
- **REKTUM – výška resekce**
  - PME vs. TME s anastomózou
- **TRAČNÍK**
  - Ileo-transverzo anastomóza
  - Levostranné anastomózy



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

OPERAČNÍ REKTOSKOP

- **Organ preserving surgery**
  - Tumory do 15cm od anu
  - Extraperitoneální lokalizace (8cm, 12cm, 15cm)
  - Velikost < 4 cm
  - Do ½ obvodu
  - T1, max T2N0 karcinom
- **Srovnání s PME a TME**
  - Indikace
  - Radikalita
  - **Morbidita a mortalita (2%, 0,5%)**

- Kunitake H, Abbas MA. Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Tumors: A Review. *The Permanente Journal*. 2012;16(2):45-50.
- Morino M, Allaix ME. Transanal endoscopic microsurgery: what indications in 2013? *Gastroenterology Report*. 2013;1(2):75-84. doi:10.1093/gastro/got012.

Pozn.

HODNOCENÍ KOMPLIKACÍ

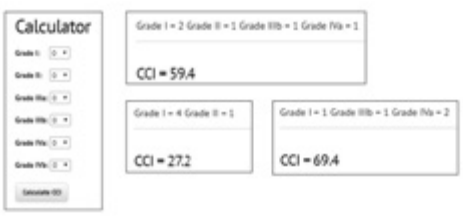
- **Clavien-Dindo skórovací systém**
  - I - antiemetika, prokinetika, antipyretika,…
  - II - ATB, krevní transfuze, PEV
  - IIIa - zákrok v LA
  - IIIb - zákrok v CA
  - IV - život ohrožující komplikace
  - V - exitus lethalis
- **Podle které komplikace hodnotit pacienta?**
  - Nejzávažnější? / nevíce zastoupená?
  - …

http://cci.assessurgery.com/index.php

Pozn.

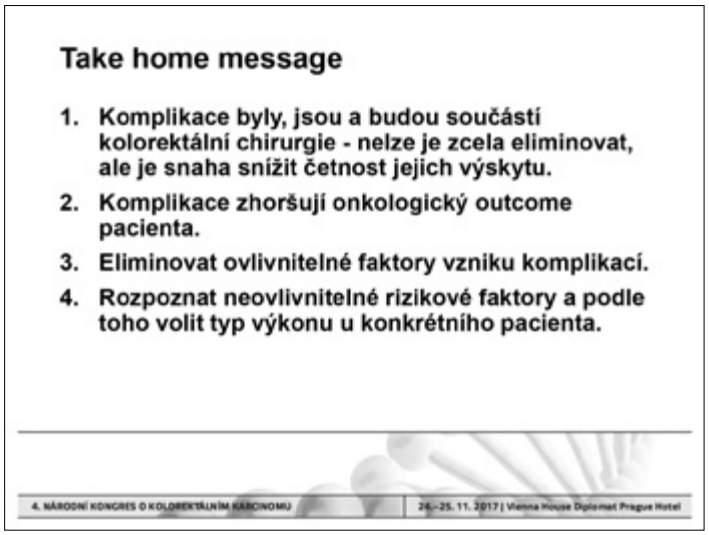
HODNOCENÍ KOMPLIKACÍ

- **Závažnost <u>všech</u> komplikací (Comprehensive Complications Index)**
- **Různý význam stupňů komplikací**

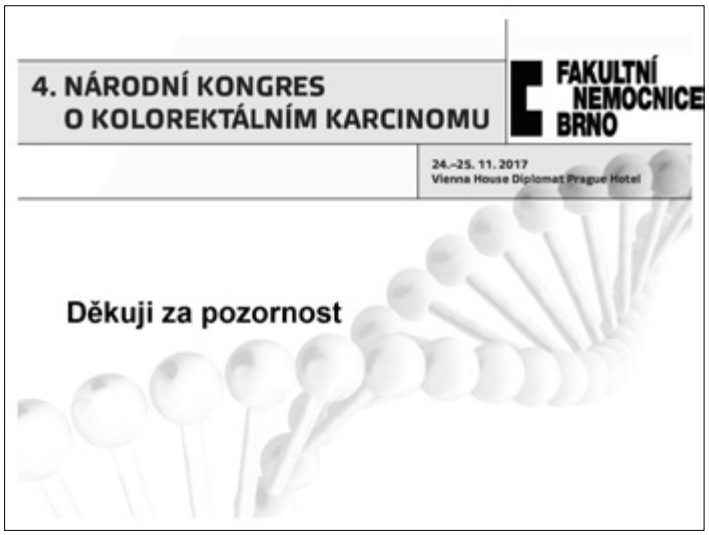


http://cci.assessurgery.com/index.php

Pozn.


Take home message
1. Komplikace byly, jsou a budou součástí kolorektální chirurgie - nelze je zcela eliminovat, ale je snaha snížit četnost jejich výskytu.
2. Komplikace zhoršují onkologický outcome pacienta.
3. Eliminovat ovlivnitelné faktory vzniku komplikací.
4. Rozpoznat neovlivnitelné rizikové faktory a podle toho volit typ výkonu u konkrétního pacienta.
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel
Děkuji za pozornost

Pozn.

Předoperační a perioperační péče

MUDr. Eduard Havel, Ph.D.
Chirurgická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové

Take home message

1. Nízká kardiopulmonální rezerva (4 a méně metabolických ekvivalentů) a nutriční riziko (NRS 2002>3body) jsou základem pro identifikaci chirurgicky rizikového pacienta.

2. Předoperační příprava chirurgicky rizikového pacienta s kolorektálním karcinom spočívá v optimalizace medikace, doplnění nutričních karencí a normalizaci metabolické reaktivity formou několikadenní nutriční přípravy (častá je sideropenie).

3. Systém urychlené pooperační rekonvalescence (ERAS) je moderní komplex provázaných opatření, která umožňují méně invazivně, rychleji a levněji provést pacienta perioperačním obdobím.

4. Problémem v praxi je včasné rozpoznání komplikací, které vyžadují modifikaci univerzálního schématu pooperační péče.

Léčba kolorektálního karcinomu se vyznačuje propracovaným diagnostickým a léčebným standardem ve spolupráci zejména gastroenterologa, onkologa a chirurga. Nicméně až 20% nemocných umírajících na nádorové onemocnění neumírá na vlastní nádor, ale na komplikace malnutrice, která nebyla adekvátně intervenována. U operovaných pacientů je vedle technického provedení operace pooperační průběh silně ovlivněn funkční rezervou organizmu. V běžné klinické praxi máme velké rezervy ve zlepšení práce s chirurgicky rizikovým pacientem před a po operaci. V podobě komplikací 20% chirurgicky rizikových pacientů čerpá 80% nákladů na operační léčbu.

Operační trauma
Podstatou operační léčby je invazivita, kterou charakterizuje narušení celistvosti tkání. Proces hojení spočívá v systémové zánětové reakci a má složku hemodynamickou, metabolickou a imunologickou. Podle velikosti operačního traumatu dochází i k různě silné reakci organizmu, jejímž účelem je v co nejkratším čase mobilizovat dostatečný objem imunitní tkáně a živin, které jsou v potřebné míře dopraveny na potřebné místo a zajistí hojení. Rychlost odstranění poškozené tkáně je pro organizmus důležitá, protože narušené buňky jsou zdrojem reaktivních forem kyslíku, které narušují funkci okolních buněk až do vzniku orgánové dysfunkce. Extrémní fatální situací je úmrtí v hypodynamické fázi šoku, jak ji známe u těžkých polytraumat. Vasodilatace a zvýšená kapilární propustnost vede k zvětšení objemu intersticiální tekutiny. Otok znamená i zvýšení intersticiálního tlaku, což vede k násobně vyššímu transportu filtrované tekutiny přes lymfatickou drenáž a uzliny lymfatické tkáně, které jsou místem imunitní aktivace a detoxikace.

Hemodynamickou složku pooperační systémové zánětové reakce charakterizuje vasodilatace a zvýšená kapilární propustnost. V případě silné reakce je organizmus ohrožen nestabilitou oběhu s hypotenzí. Celý děj je navozen zánětlivými mediátory (zejména TNF-α a interleukiny IL-1 a IL-6), které jsou v místě reakce produkovány aktivovanými leukocyty. Ke generalizované systémové reakci dochází po velkých operačních výkonech, jakým je i subtotální kolektomie, výkon s velkou krevní ztrátou, či operace delší než čtyři hodiny. Výkony v dutině břišní jsou obecně zatíženy silnou zánětovou reakcí vlivem velkého objemu imunitní tkáně. Čím větší je operační trauma, tím větší je pooperační přesun tekutin mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem. Většinou již po 24 hodinách dochází ke zpětnému návratu tekutiny do intravaskulárního prostoru. V praxi pooperační přesun tekutin ohrožuje především osoby s nízkou kardiální rezervou a je též spojen s rizikem minerálových dysbalancí.

Metabolickou složku operačního traumatu představuje zvýšený proteinový katabolizmus vlivem endokrinní stresové a mediátorové univerzální zánětové reakce. Míra proteinového katabolizmu je největší první týden po operaci, kdy po velkém operačním výkonu přechodně přesahuje 20 g dusíku za den. Určitá míra inzulínorezistence a anorexie přetrvává i několik týdnů po operaci a může vést k osudnému plíživému vývoji těžké proteinové malnutrice.

Imunitní složka operačního traumatu spočívá v aktivaci sytémové zánětové reakce, kterou současně provází antiinflammatorní regulační procesy (CARS) a organizmus se nachází v určitém stavu imunoparalýzy. Zjednodušeně řečeno imunitní systém, který je vytížen hojením traumatu má horší obranyschopnost proti infekci. Změny v imunologické aktivitě, ztráta bílkoviny vlivem proteinového katabolizmu, případný pokles tělesné teploty během operace a narušení přirozených bariér jsou hlavní příčiny zvýšené vnímavosti organizmu k infekci v pooperačním období.

Úspěšné překonání operace spočívá nejen v technicky dobře provedeném výkonu a úspěšném probuzení z celkové anestézie, ale též ve zahojení operační rány a úspěšné rehabilitaci. Fatální zápal plic dva měsíce po operaci tak může souviset s prodělaným neúměrně velkým operačním výkonem, který vedl k postupnému vyčerpáni organizmu v pooperačním období.

Předoperační vyšetření a příprava
Povinou součástí předoperačního vyšetření je zhodnoceni funkční rezervy organizmu ke konkrétnímu operačnímu výkonu, které spočívá v odhadu kardiopulmonální rezervy a vyšetření nutričního stavu. Kardiopulmonální rezerva je vyjadřována v metabolických ekvivalentech (MET). 1 MET = klidová spotřeba kyslíku = 3,5ml/kg hmotnosti/minutu. Při námaze stoupá spotřeba kyslíku a podle tolerovaných činností fyzické aktivity se odhaduje funkční kapacita organizmu. Pacienti s funkční kapacitou ≤4 MET mají významně vyšší riziko kardiálních komplikací v pooperačním období a plánování operace u nich provází podrobnější úvaha o event. možnosti předoperační intervence, farmakologické optimalizace, perioperačního hemodynamického monitorování, změně operační strategie apod. Zmíněnou hranici charakterizuje schopnost rychlé chůze při delší procházce, usilovnější práce na zahradě, stoupání do schodů (alespoň jedno patro bez vyčerpání). Exaktně Je možno stanovit funkční rezervu organizmu při zátěžovém testu (např. při bicyklové ergometrii s měřením spotřeby kyslíku).

Malnutrice zvyšuje letalitu, prodlužuje hojení a je zatížena vyšším počtem infekčních komplikaci po operaci. První orientace v nutričním riziku se zaměřuje se na tělesnou hmotnost (BMI < 18,5), hubnutí v poslední době (pokles hmotnosti o 10 % v posledních 6 měsících, nebo 5 % v posledních 3 měsících), hypometabolický stav (nízký příjem jídla pod 50 % normální denní potřeby v posledním týdnu), předchozí akutní onemocněni, které by bylo spojeno se zvýšeným proteinovým katabolismem (odpad dusíku do moči > 20 g/den, albuminémie < 30g/l). U takto diagnostikovaných nutričně rizikových osob následuje stanovení podrobnější použitím např. Nutritional risk score (NRS 2002) nebo Subjective global assessment.

Vzhledem k omezené efektivitě pooperační výživy v katabolickém stavu se zvyšuje důraz na předoperační intervenci malnutrice. U onkologického pacienta spočívá v trvalé nutriční péči od začátku onkologické léčby a v předoperační týdenní přípravě rizikových osob umělou výživou. Důraz je kladen především na zvýšení příjmu bílkovin a opuštění restriktivních diet. Vysvětlení předoperační nutriční strategie je velmi důležité a často plně řeší nutriční problém pacienta, který prožívá stres z nutnosti operace a jeho nízký energetický příjem před operací je podmíněn psychickým strádáním. Sipping je součástí dietní předoperační přípravy. Vhodné jsou komplexní nutriční přípravky v pestré škále chutí, která zvyšuje naději na lepši snášenlivost při dlouhodobějším připíjeni. Zvýšený obsah bílkovin event. rybího tuku (ω-3 mastných kyselin) je vhodný zejména u kachektizujících nádorových pacientů. V případě nedostatečného perorálního přijmu je enterální výživa upřednostňována před parenterální ve všech případech, kdy je tolerována. V intervalu několika dnů před operací je využíván efekt ω-3 mastných kyselin k modulaci pooperačního zánětu a snížení proteolýzy. Jednotvárný sipping a nedobře monitorovaná tolerance enterální výživy jsou spojeny s rizikem nízké efektivity enterální předoperační přípravy. Své místo pak má i výživa parenterální. Doporučení Evropské společnosti parenterální a enterální výživy (ESPEN) pro předoperační imunonutriční přípravu navrhuje podávat imunomodulační sipping předoperačně po dobu pěti dnů všem nemocným, kteří podstupují velký operační výkon bez ohledu na nutriční riziko.

Mnohahodinové hladovění a žíznění před operací zvyšuje předoperační stres. V současné době je všemi zainteresovanými odbornými společnostmi přijímáno za plně dostačující, aby před operací pacient nejedl pevnou stravu posledních šest hodin a žíznil jen poslední 2 hodiny před operací. Tento režim spolu s popíjením izotonických cukerných roztoků s 12,5% maltodextrinem vede ke snížení pooperační inzulínorezistence a snížení pooperační ztráty tělesných bílkovin. V situaci, kdy není možné předoperační popíjení, je doporučeno podat infuzi glukózy do žíly v dávce 5 mg/kg/min. (U dospělého člověka infuze 1000 ml 10% glukozy během 5 hodin.)

Urychlená pooperační rekonvalescence – ERAS (enhanced recovery after surgery)
Vlivem moderních šetrných operačních postupů a celkové perioperační strategii, která minimalizuje operační trauma, je možné po resekcích tlustého střeva podstatně zkrátit dobu rekonvalescence a příjem jídla zahájit první pooperační den, přičemž popíjení tekutin je možné již za dvě hodiny po operaci. Rychlé pooperační obnovení přijmu jídla je možné v důsledku udrženi funkčního zažívacího traktu kolem operace.

Předpokladem toho jsou:
- předoperační příjem jídla a tekutin jak je uvedeno výše,
- operování na střevě nepřipravovaném projímavými solemi či agresivními klysmaty,
- šetrná anestézie bez pooperační nevolnosti a bez nutnosti aplikace nasogastrické sondy,
- krátký operační výkon (do 2 hodin) bez krevní ztráty,
- udržení normální tělesné teploty během operace,
- minimální přesun tekutin do mezibuněčného prostoru bez potřeby infuzní terapie pooperačně,
- analgezie s minimalizací či vyloučením silných opiátů,
- jistý operační výkon bez nutnosti zavádění pojistných drénů do dutiny břišní,
- časná mobilizace z lůžka,
- poučený a motivovaný pacient bez bázně a strachu.

Toto všechno jsou principy perioperační péče v režimu ERAS. Jde o moderní způsob operační léčby, který je v rámci studií provedených od roku 2005 validován na více než jednom tisíci pacientů. Jde tedy o limitovanou zkušenost moderní medicíny, ale nabývá stále větší vážnosti u všech odborných společností, které se na perioperační péči podílejí. V praxi neprobíhá vše ideálně, nicméně kvalitní pracoviště dokáží aplikovat systém u více než 70% pacientů. Pro každodenní praxi pooperační péče je důležité včas identifikovat komplikace, které neumožňují plnou aplikaci ERAS a naopak další podávání jídla, vyloučení infuzní terapie či neadekvátní fyzické zatížení v komplikovaných případech průběh pooperační rekonvalescence zhoršuje. Individualizovaný přístup znamená vyšší pozornost ošetřujícího personálu ke každému případu.

Pooperační výživa

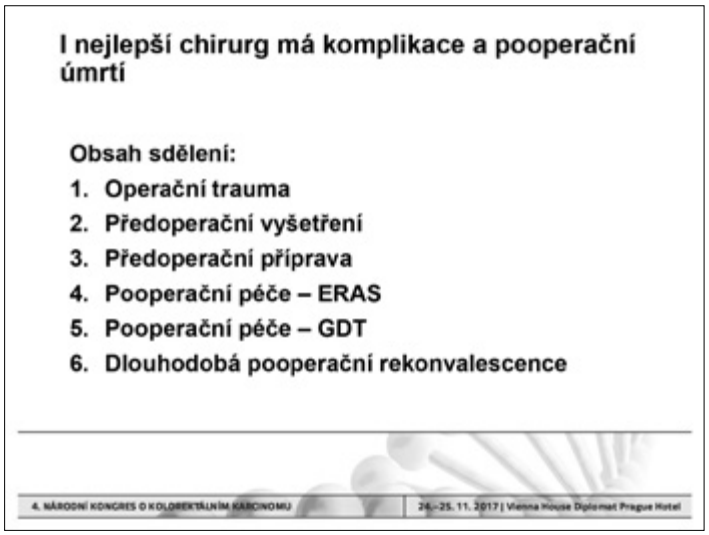
Příjem jídla je zahajován čirým bujónem večer v den operace a v dalších dnech je již podávána lehce stravitelná pevná strava. Vice než 50% energetické potřeby je pacient schopen ujíst do třetího pooperačního dne a plně energetickou potřebu kryje do týdne. Přestože existují doporučení s podáváním běžného jídla velmi časně po operaci, je nutné zohlednit riziko peroperačního zhmoždění slinivky břišní či splanchnické hypoperfuze s rozvojem pooperační akutní pankreatitidy. Z těchto důvodů volíme v prvních dnech dietu se sníženým obsahem tuků.

Základní otázkou pooperační nutrični péče je tolerance pooperačního hladu a riziko vytvářeni kumulovaného energetického deficitu. U nerizikových pacientů je plně dostačující plného obnovení příjmu jídla do jednoho týdne po operaci, aniž bychom podávali umělou výživu. U nutričně rizikových pacientů zajišťujeme nutriční podporu od prvního pooperačního dne. Zpravidla volíme doplňkovou parenteralní výživu s hrazením okolo 75% energetické potřeby s použitím všech živin. V dalších dnech modifikujeme enterální či parenterální příjem podle míry nutričního rizika a možnosti perorálního příjmu. Kompletní parenterální výživa má podle doporučení ESPEN obsahovat denní dávku vitamínů a stopových prvků. Obohacení parenterální výživy o glutamin v podobě dipeptidu s alaninem je doporučeno u pacientů v intenzivní péči s malým či nulovým enterálním příjmem. Vzhledem k protrahovanému proteinovému katabolismu po operaci a nechutenství vlivem zánětové mediátorové aktivity je třeba provádět u rizikových osob po operaci nutriční péči dlouhodobě. Zejména u starých a sarkopenických pacientů po velkých operačních výkonech má dlouhodobá enterální výživa v řádu několika týdnů až měsíců (spolu s pohybovou rehabilitací) zásadní význam pro úspěšné překonáni operační léčby. V praxi je častou chybou péče na standardních chirurgických odděleních předčasné ukončení umělé nutriční podpory z důvodu finanční úspory a zjednodušení péče i u těžce malnutričních pacientů. Každá operace je spojena s určitou ztrátou proteinové hmoty organizmu a vedle výživy je nutnou součástí pooperační péče pohybová rehabilitace včetně kondičního cvičení a posilování.

Literatura

1. KIRCHHOFF, Philipp, Pierre-Alain CLAVIEN a Dieter HAHNLOSER. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. Patient Safety in Surgery [online]. 2010, 4(1), 5- [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1186/1754-9493-4-5. ISSN 1754-9493. Dostupné z: http://pssjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1754-9493-4-5
2. GUSTAFSSON, U.O., M.J. SCOTT, W. SCHWENK, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clinical Nutrition[online]. 2012, 31(6), 783-800 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.013. ISSN 02615614. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S026156141200180X
3. NYGREN, J., J. THACKER, F. CARLI, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clinical Nutrition [online]. 2012, 31(6), 801-816 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.08.012. ISSN 02615614. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561412001793
4. WEIMANN, Arved, Marco BRAGA, Franco CARLI, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clinical Nutrition [online]. 2017, 36(3), 623-650 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013. ISSN 02615614. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417300638
5. ARENDS, Jann, Patrick BACHMANN, Vickie BARACOS, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clinical Nutrition [online]. 2017, 36(1), 11-48 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. ISSN 02615614. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819
6. WRIGHT, Josephine A., Toby RICHARDS a Surjit K. S. SRAI. The role of iron in the skin and cutaneous wound healing. Frontiers in Pharmacology [online]. 2014, 5, – [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.3389/fphar.2014.00156. ISSN 1663-9812. Dostupné z: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2014.00156/abstract
7. ARENDS, J., V. BARACOS, H. BERTZ, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. Clinical Nutrition [online]. 2017, 36(5), 1187-1196 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017. ISSN 02615614. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417302285
8. BERRÍOS-TORRES, Sandra I., Craig A. UMSCHEID, Dale W. BRATZLER, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surgery [online]. 2017, 152(8), 784- [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0904. ISSN 2168-6254. Dostupné z: http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.2017.0904
9. VAN CUTSEM, E., A. CERVANTES, R. ADAM, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology [online]. 2016, 27(8), 1386-1422 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1093/annonc/mdw235. ISSN 0923-7534. Dostupné z: https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdw235
10. GLYNNE-JONES, R., L. WYRWICZ, E. TIRET, G. BROWN, C. RÖDEL, A. CERVANTES a D. ARNOLD. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up+. Annals of Oncology [online]. 2017, 28(suppl_4), iv22-iv40 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1093/annonc/mdx224. ISSN 0923-7534. Dostupné z: https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdx224
11. SKALICKÁ, Hana, Zuzana MOŤOVSKÁ a František TOUŠEK. Summary of the 2014 ESC guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. Cor et Vasa [online]. 2015, 57(3), e190-e213 [cit. 2017-09-19]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.02.008. ISSN 00108650. Dostupné z: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010865015000193

Pozn.



Pozn.

Pozn.

Velká operace

1. Pooperační přesun tekutin – hemodynamická nestabilita
2. Proteinový katabolizmus (20gN/den v prvním týdnu)
3. Imunoparalýza – náchylnost k infekčním komplikacím

→ Infekční komplikace – ranné, pneumonie

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Předoperační vyšetření

- Praktický lékař
- Internista
- Anesteziolog
- Chirurg
- Specialisté dle konkrétní problematiky

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro nekardiální operace.

Připraven Českou kardiologickou společností

(Summary of the 2014 ESC Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. Prepared by the Czech Society of Cardiology)

ČESKÁ KARDIOLOGICKÁ SPOLEČNOST
THE CZECH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Hana Skalická[a], Zuzana Moťovská[b], František Toušek[c]

[a] *Kardioambulance s.r.o., Praha, Česká republika*
[b] *Kardiocentrum III. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, Česká republika*
[c] *Kardiologické oddělení, Kardiocentrum, Nemocnice České Budějovice, a. s., České Budějovice, Česká republika*

Autoři originálního textu ESC v plném znění [1]: Steen Dalby Kristensen, Juhani Knuuti jménem autorů společné pracovní skupiny European Society of Cardiology (ESC) a European Society of Anaesthesiology (ESA) Joint Task Force on the non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management

INFORMACE O ČLÁNKU

Dostupný online: 30. 3. 2015

Klíčová slova:
Anesteziologie — Perioperační kardiologická péče
Antitrombotická léčba — Pooperační sledování kardiologických komplikací
Beta-blokátory — Předoperační hodnocení kardiovaskulárního rizika
Doporučené postupy — Předoperační kardiologické vyšetření
Nekardiální operace — Předoperační revaskularizace myokardu

Tento článek prosím citujte takto: H. Skalická, et al., Summary of the 2014 ESC Guidelines on non-cardiac surgery: Cardiovascular assessment and management. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 57 (2015) e190–e213, jak vyšel v online verzi: Cor et Vasa na http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865015000193.

Pozn.

Energetické ekvivalenty (MET) různých aktivit	
1x MET	ležící v klidu (spotřebou kyslíku cca 3,5 ml/kg/min)
1,5x MET	sedící, zaujímá aktivní polohu
2-2,5x MET	přecházení po bytě, dojde z bytu do auta či na autobus, volná chůze 3,2 km/hod., jízda na koni-chůze, hraní na hudební nástroj
3-3,5x MET	rekreační volejbal, volná jízda na kole, golf, chůze 4,8 km/hod., nenáročné domácí práce v bytě, venčení psa, vynášení tašek z auty, společenský tanec
4-4,5x MET	rychlá chůze 6,4 km/hod., práce na zahradě, sekání trávníku se sekačkou, hrabání trávy, rekreační plavání
5-5,5x MET	štípání dřeva, bruslení na ledě, rychlý tanec, tenisová čtyřhra
6-6,5x MET	lezení po skalách, aerobic, lyžování, jízda na kolečkových bruslích
7-7,5x MET	usilovné plavání, sjezdové lyžování
8-8,5x MET	rychlá chůze či pomalý běh 8 km/hod.
10x MET	běh(jogging), trénovaný sport-kopaná, tenis...

VO_{2max} klesá s věkem – jeden týden na lůžku = 10 let života

Pozn.

Pozn.

Pozn.

Předoperační nutriční příprava

A. Příprava nutričně rizikového pacienta
   operace spěchá – 10-14 dnů
   operace nespěchá – podle nutričního stavu
B. Cukerné roztoky předoperačně
C. Imunomodulační sipping

Pozn.

Frontiers in PHARMACOLOGY

REVIEW ARTICLE

The role of iron in the skin and cutaneous wound healing

Josephine A. Wright[1]*, Toby Richards[2] and Surjit K. S. Srai[2]

[1] Division of Surgery and Interventional Science, University College London, University College & Royal Free Hospitals, London, UK
[2] Department of Structural and Molecular Biology, Division of Biosciences, University College London, London, UK

Edited by:
Raffaella Gozzelino, Instituto Gulbenkian de Ciência, Portugal

Reviewed by:
Edward Pelle, Estée Lauder Inc., USA
Maureane Hoffman, Duke University Medical Center, USA

*Correspondence:
Josephine A. Wright, Division of Surgery and Interventional Science, University College London, 4th Floor, 74 Huntley Street, London WC1E 6AU, UK
e-mail: josephine.wright@nhs.net

In this review article we discuss current knowledge about iron in the skin and the cutaneous wound healing process. Iron plays a key role in both oxidative stress and photo-induced skin damage. The main causes of oxidative stress in the skin include reactive oxygen species (ROS) generated in the skin by ultraviolet (UVA) 320–400 nm portion of the UVA spectrum and biologically available iron. We also discuss the relationships between iron deficiency, anemia and cutaneous wound healing. Studies looking at this fall into two distinct groups. Early studies investigated the effect of anemia on wound healing using a variety of experimental methodology to establish anemia or iron deficiency and focused on wound-strength rather than effect on macroscopic healing or re-epithelialization. More recent animal studies have investigated novel treatments aimed at correcting the effects of systemic iron deficiency and localized iron overload. Iron overload is associated with local cutaneous iron deposition, which has numerous deleterious effects in chronic venous disease and hereditary hemochromatosis. Iron plays a key role in chronic ulceration and conditions such as rheumatoid arthritis (RA) and Lupus Erythematosus are associated with both anemia of chronic disease and dysregulation of local cutaneous iron hemostasis. Iron is a potential therapeutic target in the skin by application of topical iron chelators and novel pharmacological agents, and in delayed cutaneous wound healing by treatment of iron deficiency or underlying systemic inflammation.

Pozn.

Perioperační imunonutrice

- Arginin – prekurzor NO a hydroxyprolinu
  - esenciální pro imunitní buňky – lymfocyty
- ω – 3 mastné kyseliny – protizánětlivý efekt
  - resolviny a protektiny

⟹ redukce zánětové reakce, zlepšení fagocytózy, modulace Th1/Th2, snížení infekcí, zkrácení hospitalizace

Pozn.

Perioperační hladovění

- Předoperačně 6/2 hodiny
- Pooperačně ERAS
- Nutriční podpora pro nutričně rizikové
- Tolerance hladu do 7 dnů nutričně nerizikových
- Bez umělé podpory 10 dnů při jídle do 60%

Pozn.

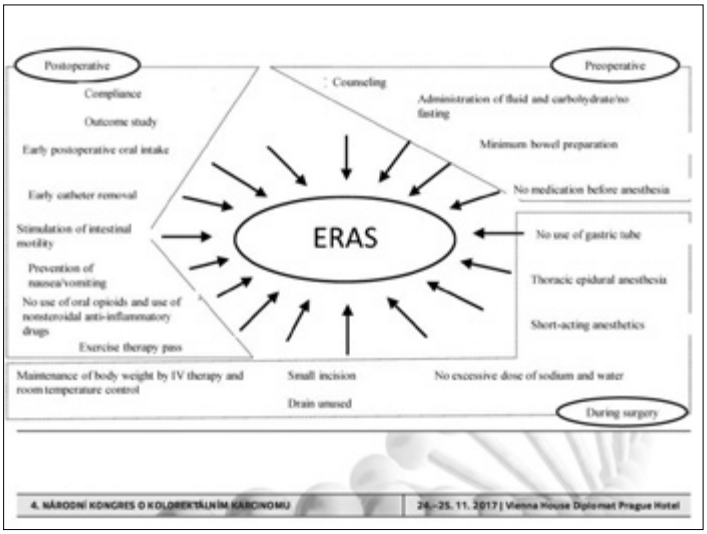
ERAS = enhanced recovery after surgery, „fast-track“

- Pracovní skupina založena v roce 2001 – 5 severských univerzit – Skotsko, Švédsko, Dánsko, Norsko, Holandsko
- Tradiční provedení a péče kolem operace má mnoho úskalí, najděme něco lepšího

pooperační komplikace v 15-20%, ale i 45-48%

(Bokey 1995, Basse 2000, Muller 2009, Šerclová 2009)

Pozn.



Pozn.

World J Surg (2014) 38:1531–1541
DOI 10.1007/s00268-013-2416-8

World Journal of Surgery

Enhanced Recovery Program in Colorectal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Massimiliano Greco · Giovanni Capretti · Luigi Beretta · Marco Gemma · Nicolò Pecorelli · Marco Braga

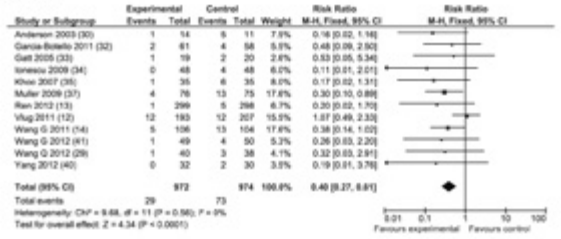


Fig. 2 Pooled estimates of nonsurgical complications comparing enhanced recovery after surgery versus standard care. *CI* confidence interval, *df* degrees of freedom, *RR* risk ratio

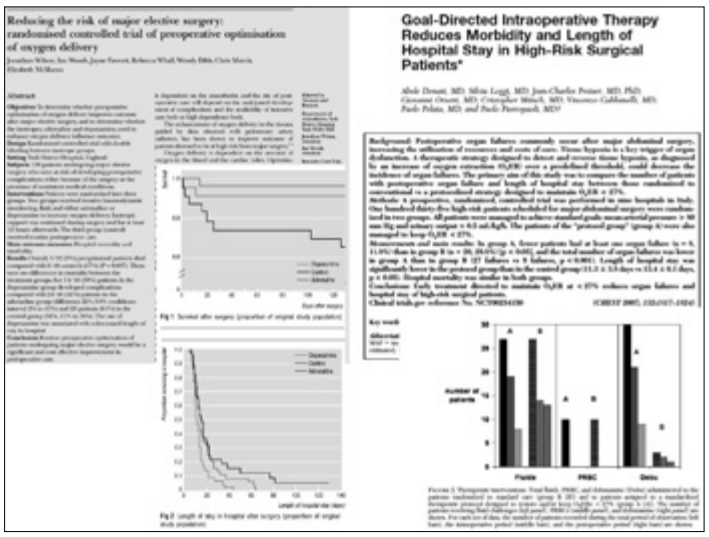
Pozn.

Goal-directed therapy

- Práce s rizikovým pacientem – goal directed therapy
- Individualizované navození optimální hemodynamiky během operace a 6 hodin po operaci
- Hemodynamické monitorování – minimálně SVV, (CVP, srdeční výdej, $ScVO_2$)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

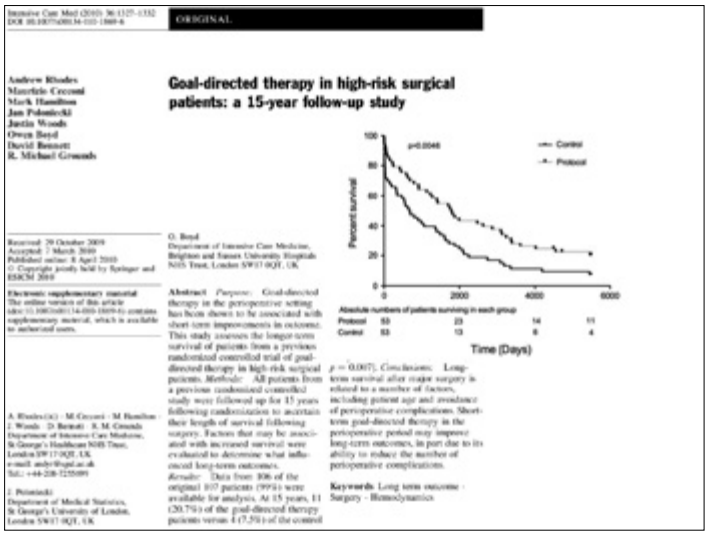
Pozn.



Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery

Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients*

Pozn.



ORIGINAL

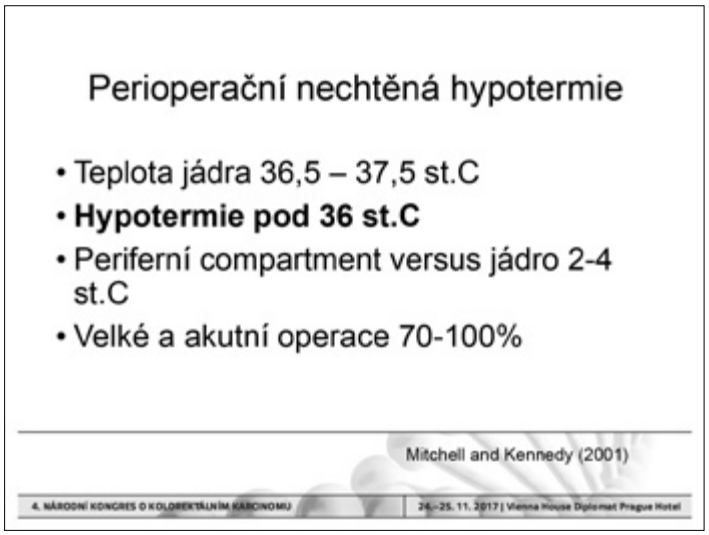
Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study

Andrew Rhodes
Maurizio Cecconi
Mark Hamilton
Jan Polonieckí
Justin Woods
Owen Boyd
David Bennett
R. Michael Grounds

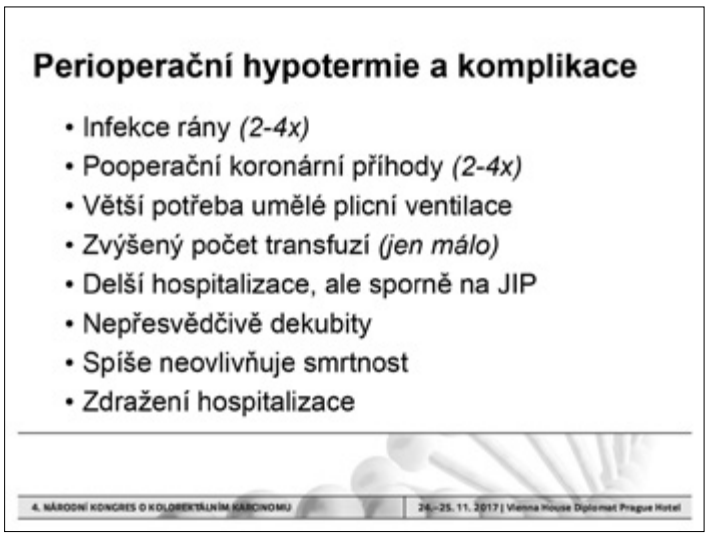
Abstract *Purpose:* Goal-directed therapy in the perioperative setting has been shown to be associated with short-term improvements in outcome. This study assesses the longer-term survival of patients from a previous randomized controlled trial of goal-directed therapy in high-risk surgical patients. *Methods:* All patients from a previous randomized controlled study were followed up for 15 years following randomization to ascertain their length of survival following surgery. Factors that may be associated with increased survival were evaluated to determine what influenced long-term outcomes. *Results:* Data from 306 of the original 310 patients (99%) were available for analysis. At 15 years, 11 (20.7%) of the goal-directed therapy patients versus 4 (7.5%) of the control $p = 0.007$). *Conclusions:* Long-term survival after major surgery is related to a number of factors, including patient age and avoidance of perioperative complications. Short-term goal-directed therapy in the perioperative period may improve long-term outcomes, in part due to its ability to reduce the number of perioperative complications.

Keywords Long term outcome · Surgery · Hemodynamics

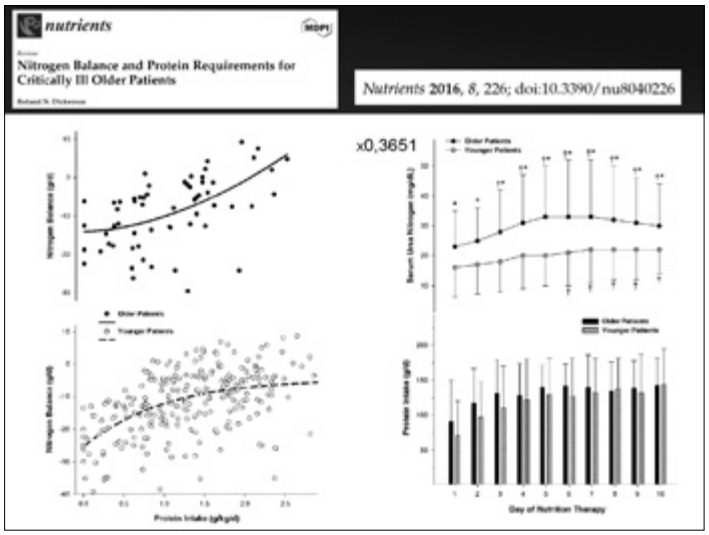
Pozn.



Pozn.



Pozn.

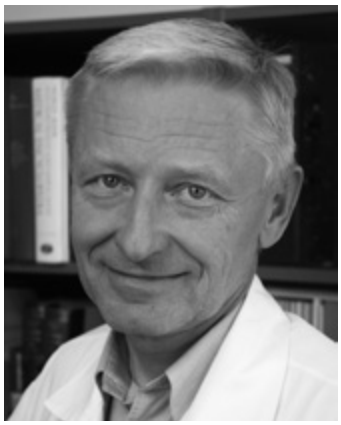

nutrients
Nitrogen Balance and Protein Requirements for Critically Ill Older Patients
Nutrients 2016, 8, 226; doi:10.3390/nu8040226
x0,3651
Protein Intake (g/kg/d)
Day of Nutrition Therapy

Pozn.

Děkuji za pozornost
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Multidisciplinární týmy u nemocných s kolorektálním karcinomem v ČR – jak dál?



prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc.
Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

Take home message

1. Rozhodnutí multidisciplinárním týmem (MDT) o diagnosticko – terapeutickém postupu u konkrétního pacienta s pokročilým kolorektálním karcinomem je podmínkou optimálních léčebných výsledků.

2. Na jednání MDT není z časovým důvodů nutné zařazovat nekomplikované pacienty s nepokročilým primárním nádorem se zcela standardním terapeutickým postupem.

3. Činnost MDT na řadě pracovišť v České republice není optimální. Není doposud záruka, že každý pacient s pokročilým KRK je v rámci MDT projednáván.

4. Činnost každého MDT by měla být pravidelně kontrolována, zejména z hlediska jeho efektivity.

Uvedení pravidelných schůzek multidisciplinárních týmů do klinické praxe, jednajících o konkrétních nemocných s karcinomem, je spojována s deklarativní publikací Calma – Hine Report (cit. dle 1) v roce 1995. Vznik těchto týmů vyjadřujících konsensus expertů z několika odborností podílejících se na diagnostice a léčbě konkrétního pacienta byl nepochybně vyvolán narůstajícími možnostmi diagnostiky a multidisciplinaritou podmiňující optimální léčbu. Začalo se hovořit o léčbě specialistů (2). V průběhu dalšího období se na předních světových pracovištích stalo správnou klinickou praxi, že každý pacient se solidním nádorem byl před rozhodnutím o terapeutickém postupu projednán na multidisciplinárním týmu (MDT), v USA na tzv. «tumor boards", v Německu na „tumorkonferenz" a léčen na základě tzv. tumor board review. V roce 2000 byl v Anglii vydán objemný „National Cancer Plan" obsahující jako jednu z podmínek zlepšení péče o tyto nemocné vytváření těchto týmů a zejména požadavek, aby těmito týmy procházeli všichni nemocní s podezřením či stanovenou diagnózou karcinomu (3). V roce 2007 byl s podporou premiéra UK vydán dokument, který tento trend podpořil kontrolou ve formě tzv. Primary Care Trust (PCT) Boards (4). „Achieving world – class cancer outcomes a strategy for England 2015-2020"(5) je návodem jak zkvalitnit péči o nemocné s malignitou na základě recentních dat s ohledem na materiální a personální kapacity. V ostatních vyspělých zdravotnických systémech byl vývoj obdobný, dokonce i na úrovni ambulantní onkologické péče (6). Podporou tohoto vývoje je dále narůstající incidence maligních nádorů s podílem prodlužujícího se průměrného věku dožití a narůstající prevalence v důsledku zvyšujícího se podílu přežívajících. Pokud přičteme zvyšující se finanční náročnost jak diagnostiky, tak léčby, jedná se v současné době i problém nejen medicínský, ale i ekonomický. Každý pacient s karcinomem, který neprochází optimálně vyspělým zdravotnickým systémem sociálního státu, potencionálně neefektivně čerpá finanční prostředky z celkového budgetu (7). Kvalita poskytnuté péče přímo souvisí s efektivně vynaloženými náklady (8). Multidisciplinární týmy nepochybně vedou k signifikantnímu zlepšení přežívání u nemocných s KRK (1). MDT, ve srovnání se skupinou pacientů léčených bez MDT, je signifikantně účinnější ve standardizaci vyšetřených uzlin, stanovení stagingu onemocnění, v menším výskytu nádorové rekurence, a to prokázaným jak univariatní, tak i multivariatní analýzou (9). MDT je signifikantním prediktorem prodloužení celkového přežívání těchto nemocných. Kvalitní MDT změní původní terapeutický plán u nemocných s rektálním karcinomem ve 29% (11) a to především na základě reinterpretace nálezů MR. V obecné rovině je uváděno, že MDT změní původní terapeutický plán u nemocných s KRK v rozmezí 2 – 52% (11). V České republice u nemocných s kolorektálním karcinomem (KRK) začaly významněji fungovat v rámci specializovaných center před 10 lety z iniciativy chirurgů, kteří prosadili úhradovou institucionalizaci těchto týmů kódem 51881 (12). Ten byl plátcům zdravotní péče, v případě KRK v souladu s interními a radiačními onkology, gastroenterology a rentgenology, navržen jako signální s tím, že multioborové rozhodnutí o optimální terapii u konkrétního pacienta by bylo podmínkou úhrady poskytované zdravotní péče. Konsensus v léčbě znamená i optimální nákladový cost/benefit (13). Takto byl prezentován přínos MDT i na 3. Národním kongresu KRK v roce 2015. Doposud se tak nestalo. Pozitivní zprávou je postupné mezioborové ovlivnění znalostí a zkušeností v průběhu činnosti MDT mezi jednotlivými lékaři podílející se na diagnosticko – terapeutickém procesu u konkrétního nemocného. Autor uvádí výsledky dotazníkové akce směřované ke kontrole efektivnosti MDT v ČR. Je nutné MDT restrukturalizovat a to v závislosti na postupně získávaných zkušenostech v léčbě komplikovaných pacientů s pokročilým KRK?

Podpořeno MO1012.

Literatura

1. Munro A, Brown M, Niblock P et al. Do MDT processes influence survival in patients with colorectal cancer ?. A population – based experience. BMC Cancer 2015; 15: 686.
2. Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialised cancer care. Lancet 1996; 348: 313 – 318.
3. Department of Health. The NHS cancer plan, A plan for investment, A plan for reform. London: Department of Health; 2000: 97.
4. Cancer reform strategy. The NHS Cancer Plan published in 2000.
5. Achieving world – class cancer outcomes a strategy for England 2015-2020
6. Hermes – Moll K, Dengler R, Riese Ch et al. Tumor boards from the perspective of ambulant oncological care. Oncol Res Treat 2016; 39: 377 – 383.
7. Pillay B, Wootten AC, Crowe H et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. Cancer Treat Rev 2016; 42: 56 – 72.
8. Birkeland A, Tuntland H, Førland O et al. Interdisciplinary collaboration in reablement – a qualitative study.J Multidiscip Healthc 2017;10:195 – 203.
9. Ye YJ, Shen ZL, Sun XT et al. The impact of multidisciplinary team (MDT) working in the management of colorectal cancer. Chin Med J 2012; 125(2): 172-7.
10. Lamb BW, Brown KF, Nagpal K et al. Quality of care management decisions by multidisciplinary cancer teams: a systematic review. Ann Surg Oncol 2011; 18: 2116 – 2125.
11. Ryska M, Duda M, Antos F. Moderní onkochirurgie a kód multidisciplinárního týmu. Rozhl Chir 2011; 90: 667 – 668.
12. Ryska M: Multidisciplinární přístup v radikální léčbě nemocných s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu z pohledu chirurga. Onkologie 2011; 5: 347 – 349.

Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků, systém ESMO – MCBS

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA
Onkologická klinika 2. LF UK v Praze a FN Motol, Praha

Take home message

1. Systém MCBS umožnuje jednotné hodnocení léků pro potřeby kliniků, plátců nebo editorů odborných publikací.

2. Takto stanovená hodnota léku může být jedním z kritérií pro zařazení do léčebných algoritmů, registraci léku, stanovení jeho ceny a způsobu úhrady z prostředků zdravotního pojištění.

Spoluautoři: Jiří Tomášek[1], Tomáš Büchler [2]
[1]Masarykův onkologický ústav, Brno; [2]Onkologické oddělení TN, Praha

Náklady na protinádorovou farmakoterapii tvoří významnou část prostředků, které jsou věnovány léčbě onkologicky nemocných. Velké pokroky v poznání patogeneze nádorových onemocnění na molekulární úrovni vedou k vývoji nových protinádorových léků a jejich zavádění do praxe. Je zřejmé, že skutečný přínos nových léků pro pacienty se v jednotlivých případech velmi liší a jejich cena v penězích tento přínos nemusí vůbec odrážet. Obrazně lze říci, že v některých případech jde o koupi Forda za cenu Ferrari.

Tým expertů ESMO vyvinul parametrický systém hodnocení klinického přínosu léků, který v sobě integruje jak účinnostní parametry, tak bezpečnostní profil léčivých přípravků a kvalitu života pacientů. Metodika Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) hodnotí přínos léku na základě zlepšení celkového přežití (overal survival -OS), přežití bez progrese (progression free survival- PFS) a kvality života (quality of life – QoL). Nový lék je porovnáván se současnými nejlepšími možnostmi léčby[1].

Terapie jsou rozděleny podle léčebného záměru na kurativní a nekurativní. Kurativní terapie má stupně hodnocení A,B, C s tím, že stupně A a B představují významný benefit proti komparátoru, stupeň C jej nepředstavuje.

Nekurativní terapie jsou hodnoceny stupni 5,4,3,2,1, přičemž stupně 5 a 4 opět představují významný benefit proti komparátoru, stupně 3,2 a 1 významný benefit proti komparátoru nepředstavují.

Nový lék může průběh onemocnění ovlivňovat různým způsobem. A signifikantní rozdíly v dosažených cílech studií mají pro pacienty zjevně rozdílný význam. Léčba může například prodloužit přežití bez progrese v první linii léčby, což se nemusí dílky léčbě v dalších liniích promítnout do prodloužení celkového přežití. V tomto případě je velmi důležité, zda nový lék pozitivně ovlivní kvalitu života. Jiný lék může lepší kontrolou nemoci v první linii celkové přežití prodloužit a důležité je, zda se jedná o prodloužení života v řádu dnů, týdnů nebo měsíců.

Stanovení hodnoty léku v systému MCBS je založeno na jeho skórování ve srovnání s komparátorem podle účinnostních parametrů. Zásadním parametrem účinnosti léku je OS nebo PFS, případně jiné parametry jako je procento léčebných odpovědí (response rate – RR). Hodnocen je poměr rizik (hazard ratio – HR), rozdíl v mediánu OS a procentuální rozdíl v přežití po definované době sledování. Lék může být bodově penalizován, pokud je hodnocen podle PFS a má závažnou toxicitu nebo zhoršuje QoL. Pokud QoL zlepšuje, může být bodově zvýhodněn. Pro hodnocení léků jsou vypracovány formuláře volně dostupné ke stažení na www.esmo.org. Aktuálně se jedná o 5 typů formulářů:

- formulář 1: Pro adjuvantní léčbu a potenciálně kurativní léčbu
- formulář 2a: Pro terapie, které nejsou kurativní, primárním cílem je OS. Podle délky OS při standardní léčbě jsou zvláštní listy pro dobu OS pod 12 měsíců, 12 – 24 měsíců a nad 24 měsíců.
- formulář 2b: Pro terapie, které nejsou kurativní, primárním cílem je PFS. Zvláštní listy jsou pro délku PFS do 6 měsíců a nad 6 měsíců.
- Formulář 2c: Pro terapie, které nejsou kurativní a kde je primární cíl jiný než OS nebo PFS nebo jde o ekvivalenční (noninferiorní) studie.
- Formulář 3: Pro terapie vzácných (orphan) onemocnění a nemocí kde není potřebná terapie zavedena (high unmet need), primárním cílem je PFS nebo ORR.

Expertní skupina České onkologické společnosti (ČOS) provedla podle metodiky ESMO-MCBS hodnocení přínosu léků pro léčbu solidních nádorů, jejichž použití je limitováno na komplexní onkologická centra. Do hodnocení byly zařazeny léky se stanovenou úhradou k 1.1.2017[2].

Hodnocení léků podle ESMO – MCBS je jednoduché, dobře reprodukovatelné a systém je založen na robustních datech. Systém se stále vyvíjí a byl rychle akceptován nejen v Evropě. Důležité je, že skóre jednotlivých léků obvykle dobře odráží intuitivní hodnocení přínosu léku v rutinní praxi zkušenými onkology.

Systém MCBS umožnuje jednotné hodnocení léků pro potřeby kliniků, plátců, editorů odborných publikací. Takto stanovená hodnota léku může být zásadním kritériem pro zařazení do léčebných algoritmů, registraci léku, stanovení jeho ceny a způsobu úhrady z prostředků zdravotního pojištění.

Literatura

1. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised,generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26(8): 1547–1573.
2. Büchler T, Melichar B., Vrána D. et al. Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků limitovaných na komplexní onkologická centra podle metodiky ESMO-MCBS Evaluation of Anti-cancer Therapies with Reimbursement Limited to Comprehensive Cancer Centres Using the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale. Klin Onkol 2017; 30(5): 1– 12

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Hodnocení klinického benefitu protinádorových léků, systém ESMO - MCBS

doc. MUDr. Jana Prausová, Ph.D., MBA (1)
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D. (2)
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D. (3)

1. Onkologická klinika 2. LF UK v Praze a FN Motol
2. Masarykův onkologický ústav, Brno
3. Onkologické oddělení TN, Praha

Pozn.

Proč hodnotit klinický benefit léků

- **Náklady na protinádorovou farmakoterapii tvoří významnou část prostředků, které jsou věnovány léčbě onkologicky nemocných.**
- **Přínos nových léků pro pacienty se v jednotlivých případech liší a jejich cena tento přínos nemusí vůbec odrážet.**
- **Metodika Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) hodnotí přínos léku na základě zlepšení celkového přežití (overal survival - OS), přežití bez progrese (progression free survival- PFS) a kvality života (quality of life – QoL). Nový lék je porovnáván se současnými nejlepšími možnostmi léčby.**

http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale

Pozn.

ESMO-MCBS substantial improvements

- Curative setting A & B or non-curative setting 5 & 4

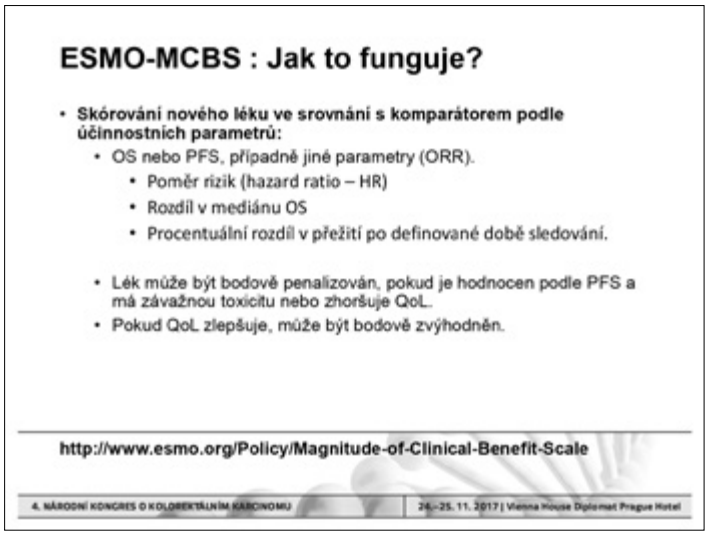
Terapie jsou rozděleny podle léčebného záměru na kurativní a nekurativní.

Kurativní terapie má stupně hodnocení A,B, C
- stupně A a B představují významný benefit proti komparátoru
- stupeň C jej nepředstavuje.

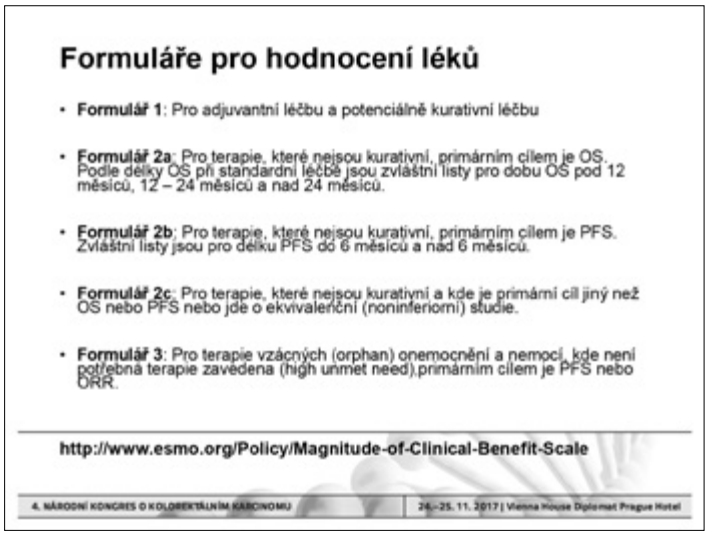
Nekurativní terapie jsou hodnoceny stupni 5,4,3,2,1
- stupně 5 a 4 představují významný benefit proti komparátoru
- stupně 3,2 a 1 významný benefit proti komparátoru nepředstavují

http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale

Pozn.


ESMO-MCBS : Jak to funguje?
• Skórování nového léku ve srovnání s komparátorem podle účinnostních parametrů:
• OS nebo PFS, případně jiné parametry (ORR).
• Poměr rizik (hazard ratio – HR)
• Rozdíl v mediánu OS
• Procentuální rozdíl v přežití po definované době sledování.
• Lék může být bodově penalizován, pokud je hodnocen podle PFS a má závažnou toxicitu nebo zhoršuje QoL.
• Pokud QoL zlepšuje, může být bodově zvýhodněn.
http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Formuláře pro hodnocení léků
• Formulář 1: Pro adjuvantní léčbu a potenciálně kurativní léčbu
• Formulář 2a: Pro terapie, které nejsou kurativní, primárním cílem je OS. Podle délky OS při standardní léčbě jsou zvláštní listy pro dobu OS pod 12 měsíců, 12 – 24 měsíců a nad 24 měsíců.
• Formulář 2b: Pro terapie, které nejsou kurativní, primárním cílem je PFS. Zvláštní listy jsou pro délku PFS do 6 měsíců a nad 6 měsíců.
• Formulář 2c: Pro terapie, které nejsou kurativní a kde je primární cíl jiný než OS nebo PFS nebo jde o ekvivalenční (noninferiorní) studie.
• Formulář 3: Pro terapie vzácných (orphan) onemocnění a nemocí, kde není potřebná terapie zavedena (high unmet need),primárním cílem je PFS nebo ORR.
http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Prediktivní faktory a léčba kolorektálního karcinomu

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Take home message

1. Mutace onkogenů RAS predikuje neúčinnost inhibitorů EGFR.

2. Mutace BRAF je spojena se signifikantně horší prognózou měřenou jak PFS, tak OS a nižším počtem léčebných odpovědí při použití anti EGFR terapie proti pacientům bez této mutace.

3. Stav MMR má prediktivní význam ve IV. klinickém stadiu, nádory MSI-high mohou být senzitivní na léčbu inhibitory PD-1/PD-L1 osy.

4. Nádory lokalizované v pravé části tračníku mají výrazně horší prognózu proti nádorům lokalizovaným v levé části. Efekt podání inhibitorů EGFR v pravé části tračníku je u většiny pacientů malý (zlepšen ORR, ale ne na PFS a OS).

Prognostické faktory určují prognózu onemocnění bez ohledu na léčbu. Nezávislým prognostickým faktorem u většiny nádorových onemocnění tak je například výkonnostní stav pacienta, performance status 3 nebo 4 je spojený se špatnou prognózou. Prediktivní biomarkery predikují účinnost, odpověď na specifickou léčbu. Onkogeny RAS Běžně používaným prediktivním markerem pro použití inhibitorů receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) je stav onkogenů RAS. Inhibitory EGFR (cetuximab a panitumumab) zvyšují účinek chemoterapie a mají v pozdějších liniích klinicky relevantní účinek také v samostatném podání. Tyto inhibitory se váží na extracelulární doménu EGFR a brání aktivaci jeho signální dráhy. RAS onkogeny kódují proteiny, které mají funkci přepínače a podílí se na přenášení signálu z cytoplazmy směrem k jádru. Na této cestě existuje řada zpětných vazeb. V lidských buňkách existují tři potenciálně onkogenní RAS geny, které kódují čtyři vysoce příbuzné proteiny H-ras, N-ras a K-ras. V případě mCRC má význam pouze K-RAS a N-RAS. Obecně onkogeny (proto-onkogeny) kódují proteiny, které aktivují buněčný cyklus a stimulují proliferaci. Mutace v těchto genech jsou v naprosté většině aktivující a dominantní. Již v roce 2008 byly publikovány údaje studie s cetuximabem, která identifikovala onkogen KRAS exonu 2 (kodony 12 a 13) jako faktor ovlivňující rezistenci k cetuximabu. Později se ukázalo, že obdobnou funkci mají taky mutace KRAS v exonu 3 (kodony 59 a 61), exonu 4 (kodony 117 a 146) a mutace NRAS exonu 2 (kodony 12 a 13), exonu 3 (kodony 59 a 61) a 4 (kodony 117 a 146). Mutace onkogenů RAS se vyskytují ve více než polovině případů mCRC. Konkordance mezi stavem RAS v primárním nádoru a v metastázách je vysoká, v různých souborech dosahuje 90-100%. Stav RAS lze proto vyšetřovat z kterékoliv metastázy nebo z primárního nádoru. Některé studie ukazují na vyšší míru dyskordance stavu RAS mezi primárním tumorem a plicními nebo uzlinovými metastázami (až 32%). Účinnost cílených léků zaměřených na dráhu receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) není vázána na stav onkogenů RAS. Typickým příkladem je bevacizumab, stejnou signální dráhu ovlivňuje také aflibercept a ramucirumab. Vyšetření stavu onkogenů RAS musí být provedeno u každého pacienta před zahájením systémové chemoterapie a cílené léčby pro mCRC. Umožní to dopředu plánovat cílenou léčbu ve více sekvencích a volit optimální kombinaci do první linie léčby vzhledem k celému klinickému kontextu. Onkogeny BRAF Prognostický a zřejmě také prediktivní význam má mutační stav onkogenu BRAF. Mutace BRAF (V600E) se vyskytuje asi v 8% případů pokročilého onemocnění a přibližně ve 14% v II. a III. klinickém stadiu. Mutace BRAF je spojena se signifikantně horší prognózou měřenou jak PFS, tak OS a nižším počtem léčebných odpovědí při použití anti EGFR terapie proti pacientům bez této mutace. Horší prognóza byla popisována také u nemocných II. a III. klinického stadia, ale je to dáno spíše horší prognózou pacienta po vzniku relapsu spíše než vyšším počtem relapsů. U pacientů s mutací BRAF byl prokázán malý benefit z anti EGFR terapie oproti pacientům s mutací RAS, kde není benefit žádný. Aktuální doporučení NCCN pro léčbu mCRC 2.2017 hovoří o velmi nepravděpodobném efektu inhibitorů EGFR u nádorů s mutací BRAF, ESMO doporučení z roku 2016 použití inhibitoru EGFR u pacientů wt-RAS/mt-BRAF nevylučují, ale také upozorňují na nízkou účinnost. Znalost mutačního stavu BRAF u pacientů s mCRC je důležitá, v případě mutace je vhodné volit maximálně účinný režim do první linie systémové léčby, možností je FOLFOXIRI s bevacizumabem. V klinických studiích časných fází byly dosaženy nadějné výsledky s kombinací inhibitorů BRAF, MEK a anti EGFR. Testování MMR (MSI) V časných stadiích CRC je stav MMR (a tedy mikrosatelitové stability nebo nestability) dlouhodobě známým prognostickým biomarkerem. V analýze 31 studií, do které bylo zahrnuto 12 782 pacientů byla, byla prokázána lepší prognóza pacientů s časným stadiem CRC a defektem MMR, (MSI-high) a to jak OS, tak DFS. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu. Stav MMR má také prediktivní význam ve IV. klinickém stadiu. Nádory MSI-high mohou být senzitivní na léčbu inhibitory PD-1/PD-L1 osy a toto doporučení se již promítlo do aktuálních doporučení NCCN, zmíněno je také v Modré knize ČOS. HER-2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor) a další experimentální biomarkery Amplifikaci HER-2 lze prokázat asi v 3-4% všech CRC a je silně spojená s nádory bez mutace RAS a BRAF, u nádorů wt-RAS/wt-BRAF je amplifikace v 5-6%. Amplifikace HER-2 se může podílet na rezistenci k anti EGFR terapii a ve studii II. fáze predikovala účinnost duální inhibice HER-2 (trastuzumab + lapatinib) po selhání anti EGFR léčby. V současné době je testování HER-2 experimentální záležitost. Experimetálně je testována řada dalších biomarkerů: např. PIK3CA, PTEN, receptory HER-3, MET. Lokalizace primárního nádoru Prognostický a pravděpodobně také prediktivní význam lokalizace primárního nádoru CRC byl prokázán retrospektivní analýzou několika velkých randomizovaných studií. Nádory lokalizované v pravé části tračníku mají výrazně horší prognózu proti nádorům lokalizovaným v levé části. Hranicí mezi pravou a levou částí je distální třetina transversa. Levou část tedy tvoří úsek od lienální flexury po rektum (včetně). Podkladem rozdílného biologického chování je nerovnoměrné zastoupení různých molekulárních subtypů kolorektálního karcinomu v pravé a levé části tračníku. Pro praxi je velmi důležitá rozdílná účinnost inhibitorů EGFR v pravé a levé části tračníku. Efekt podání inhibitorů EGFR v pravé části tračníku je u většiny pacientů malý, a nedokážeme identifikovat jedince, kteří prospěch mají. Z většiny analýz vyplývá, že u nádorů pravostranné lokalizace zůstává zachován efekt inhibitorů EGFR na ORR, ale již ne na PFS a OS. Jak tyto analýzy interpretují různá doporučení? Aktuální guideliny pro léčbu mCRC NCCN 2.2017 doporučují podání inhibitorů EGFR jen u pacientů wt-RAS s levostrannou lokalizací primárního nádoru. ESMO doporučení zatím aktualizována nebyla. V Modré knize ČOS je význam stranové lokalizace jako prognostický a pravděpodobně také prediktivní faktor uveden. Je konstatováno, že účinnost inhibitorů EGFR v první linii terapie je v případě nádorů (wt-RAS) v pravé části tračníku u většiny pacientů malá a nemáme v současnosti parametr, který by identifikoval pacienty,

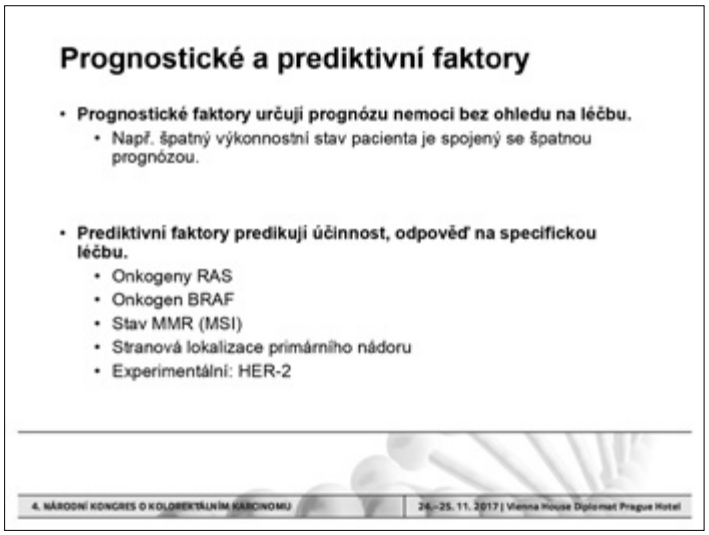
kteří prospěch z léčby inhibitory EGFR mají. Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší.

Závěr: Zařazení prognostických a prediktivních biomarkerů a dalších faktorů do běžné praxe vede k přesnější indikaci a individualizaci protinádorové farmakoterapie. Zvyšuje se pravděpodobnost dosazení léčebné odpovědi jak u léků již v praxi zavedených, tak léků nově přicházejících. Aktuální doporučení pro vyšetřování prediktivních biomarkerů u všech onemocnění jsou uvedena v Modré knize České onkologické společnosti.

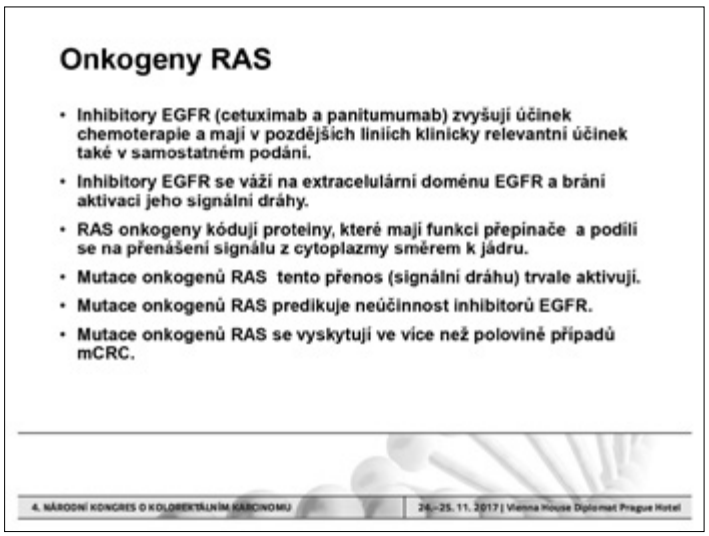
Literatura

1. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359:1757-65.
2. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Oncol 2015;26:13-21.
3. Vignot S, Lefebvre C, Frampton GM, et al. Comparative analysis of primary tumour and matched metastases in colorectal cancer patients: Evaluation of concordance between genomic and transcriptional profiles. Eur J Cancer 2015;51:791-9.
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015;372:2509-20.
5. Modrá kniha ČOS dostupná online na www.linkos.cz

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Onkogeny BRAF

- Mutace BRAF (V600E) se vyskytuje asi v 8% případů pokročilého onemocnění a přibližně ve 14% v II. a III. klinickém stadiu.
- Mutace BRAF je spojena se signifikantně horší prognózou měřenou jak PFS, tak OS a nižším počtem léčebných odpovědí při použití anti EGFR terapie proti pacientům bez této mutace.
- U pacientů s mutací BRAF byl prokázán malý benefit z anti EGFR terapie.
- V případě mutace BRAF je vhodné volit maximálně účinný režim systémové léčby do první linie.

Rowland A et al: Metaanalysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 112:1888-1894, 2015

Pozn.

Testování MMR (MSI)

- V časných stadiích CRC je stav MMR (a tedy mikrosatelitové stability nebo nestability) prognostickým biomarkerem.
- Lepší prognóza pacientů s časným stadiem CRC a defektem MMR, (MSI-high) a to jak OS, tak DFS.
- Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu.
- Stav MMR má prediktivní význam ve IV. klinickém stadiu, nádory MSI-high mohou být senzitivní na léčbu inhibitory PD-1/PD-L1 osy.

Pozn.

Prediktivní význam lokalizace primárního nádoru

- Prognostický a pravděpodobně také prediktivní význam lokalizace primárního nádoru CRC byl prokázán retrospektivní analýzou několika velkých randomizovaných studií.
- Nádory lokalizované v pravé části tračníku mají výrazně horší prognózu proti nádorům lokalizovaným v levé části.
- Hranicí mezi pravou a levou částí je distální třetina transversa.
- Efekt podání inhibitorů EGFR v pravé části tračníku je u většiny pacientů malý (efekt na ORR, ale ne na PFS a OS).
- Naopak v levé části je účinnost inhibitorů EGFR ve srovnání s pravostrannou lokalizací vyšší.

Pozn.

Cílená léčba kolorektálního karcinomu

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Take home message

1. Chemoterapie je základem systémové léčby metastatického kolorektálního karcinomu.
2. Cílená léčba zvyšuje efektivitu chemoterapie.
3. Cílená léčba má jiné spektrum vedlejších účinků než chemoterapie.
4. Individualizovaný přístup v léčebné strategii

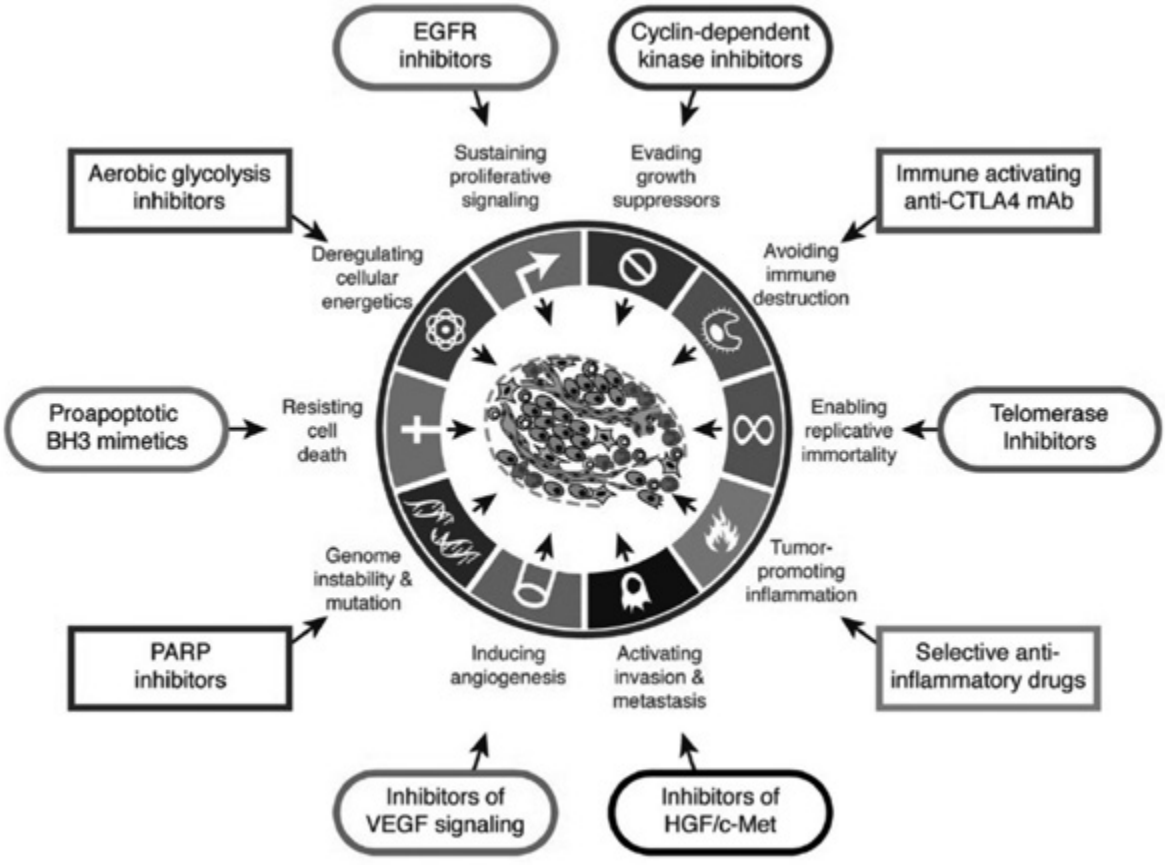
Systémová léčba kolorektálního karcinomu zahrnuje široké spektrum léků s různým mechanismem účinku.

- Protinádorovou chemoterapii (nespecifická),
- Cílenou léčbu (targeted therapy, specifická léčba),
- Imunoterapie (nemá zatím úhradu).

V léčbě kolorektálního karcinomu se v současné době v klinické praxi využívá pouze chemoterapie s či bez cílené léčby. V pozdějších liniích léčby se cílená léčba používá i samostatně. Chemoterapie a cílená léčba zasahují přímo do metabolismu nádorových buněk a ovlivňují jejich proliferaci. Cílená léčba působí cíleně na určitou molekulu nebo blokuje přenos signální dráhou buňky. Imunoterapie stimuluje imunitní systém pacienta k destrukci nádoru a na nádorové buňky působí zprostředkovaně ovlivněním dalších buněk imunitního systému.

V případě cílené léčby (targeted therapy) je cílem molekulární struktura, která hraje důležitou úlohu v patogenezi daného onemocnění (1). Měla by působit na cílový patofyziologický proces a specifickou populaci buněk (Obr.1). Mechanismus účinku je jiný než v případě chemoterapie a jiné je i spektrum nežádoucích účinků. Zatímco konvenční léčba je zaměřena na buněčné struktury, které jsou společné všem buňkám v organizmu např. na DNA, tak cílená léčba působí na struktury specifické pro nádorovou buňku. Není však nikdy zcela specifická, proto je i tato léčebná modalita provázena vedlejšími nežádoucími účinky.

Obr.1 Působení cílené léčby na patofyziologický proces (1)



Dělení cílené léčby kolorektálního karcinomu podle struktury léčiva:

1) monoklonální protilátky – cetuximab, panitumumab, ramucirumab, ziv-aflibercept, trastuzumab (klinické studie)
Monoklonální protilátky (MAbs, monoclonal antibodies) jsou glykoproteiny, které mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů a solubilních proteinů. Mezi nejčastější cílové antigeny patří růstové faktory (např.VEGF), receptory (EGFR/ERBB/HER, VEGFR).

Vývoj od chimerických protilátek přes humanizované či až plně humánní je provázen vyšším účinkem i bezpečností léčby.

2) nízkomolekulární inhibitory (tzv. "male molekuly") – regorafenib, v klinických studiích dabrafenib, trametinib, vemurafenib, lapatinib

Tyrozinkinázy (TK) jsou enzymy katalyzující intermolekulární přenos fosfátu membránový *receptor s tyrozinkinázovou aktivitou* (RTK, např. receptory pro růstové faktory EGFR, VEGFR), který aktivuje signální dráhu, *intracelulární tyrozinkinázy* (např. Ras, Raf) předává signál v rámci signální dráhy.

Na rozdíl od monoklonálních protilátek, které mohou vázat pouze extracelulární domény RTK, jsou nízkomolekulární inhibitory schopny ovlivňovat také intracelulární část RTK či TK uvnitř nádorové buňky.

V případě pokročilého, primárně neresekabilního, metastatického kolorektálního karcinomu (mKRK) je standardem systémová chemoterapie eventuálně v kombinaci s cílenou léčbou. Pokud jsou zvažovány k léčbě EGFR inhibitory (cetuximab, panitumumab) je předem nutné vyloučení mutace RAS a BRAF. Jak vyplývá z výsledků studií PRIME i CRYSTAL, negativním prediktorem léčebné odpovědi na EGFR inhibitory v kombinaci s chemoterapií v první línii léčby metastatického kolorektálního karcinomu (mKRK) je mutace RAS (mutace KRAS v exonu 2, v exonu 3 a 4 KRAS, v exonech 2, 3 a 4 NRAS) (2) (3) (4). BRAF mutace (V600E) je dalším negativním prognostickým faktorem v případě mKRK. Postupně přibývají výsledky podporující i jeho negativní prediktivní význam pro léčbu EGFR inhibitory v pozdějších liniích léčby mKRK. Prediktivní význam na léčbu EGFR inhibitory v první línii zatím není jednoznačný. Zatímco ve studii PRIME hodnotící efektivitu léčby chemoterapie FOLFOX s či bez kombinace s panitumumabem, při analýze subpopulace pacientů s mutací BRAF (mtBRAF) nebyl zaznamenaný benefit z kombinované léčby ani v parametru mediánu přežití (mOS) či mediánu doby do progrese (mPFS) (5), tak ve sdružené analýze studií CRYSTAL a OPUS u podskupiny pacientů s mtBRAF benefit z kombinace chemoterapie s cetuximabem prokázaný byl (6). Aktuálně však nejlepší výsledky léčby mKRK s mtBRAF byly u pacientů léčených intenzifikovanou chemoterapií (triplet FOLFOXIRI) v kombinaci s bevacizumabem v rámci studie TRIBE (7) (8).

V léčbě kolorektálního karcinomu byl prokázaný benefit cílené léčby pouze v případě metastatického onemocnění (mKRK), kde můžeme strategii léčby rozdělit na:

Anti-angiogenní strategie léčby:
Bevacizumab (Avastin) je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka proti variantám vaskulárního endoteliálního **růstového faktoru (VEGF-A), který hraje významnou roli při regulaci** angiogeneze. Zabraňuje vazbě VEGF na receptor, normalizuje strukturu a funkci cévního řečiště v nádoru, inhibuje růst primárního nádoru a jeho metastáz, způsobuje regresi cévní sítě nádoru a snížení intersticiálního tlaku v nádoru. **Účinnost v léčbě nádorů** kolorekta byla prokázána v řadě klinických studiích, zaměřených na I. linii léčby, kde přidání bevacizumabu k chemoterapii ve srovnání se samostatnou chemoterapií vedlo ke zvýšení léčebné odpovědi o 10%, prodloužení doby do progrese o 3-10 měsíců a prodloužení mediánu přežití o 10%. Cílená léčba bevacizumabem prokázala benefit pouze v kombinaci se systémovou chemoterapií, a to jak v bolusových režimech (9) (10) tak kontinuálních režimech na bázi oxaliplatiny (11) a irinotekanu (BFOL, IFL, FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, FOLFOXIRI) (7). Efektivita kombinace chemoterapie a VEGF inhibitorů (bevacizumab, aflibercept) prokázala efekt i ve II. (12) (13). Ve III. linii léčby prokázal efekt ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou multikinázový inhibitor regorafenib (14). Ramucirumab (15) jako další VEGF inhibitor nemá v podmínkách České republiky zatím úhradu.

Tabulka: Nepřímé srovnání specifické toxicity stupeň 3 a více při léčbě VEGF inhibitory v kombinaci s chemoterapií ve II. linii léčby (srovnání chemoterapie versus chemoterapie v kombinaci s VEGF inhibitory)

Nežádoucí účinek G 3 a více	**Chemoterapie (CHT) TML**	**CHT/bevacizumab TML**	**CHT/aflibercept VELOUR**
Proteinurie	< 1 %	2 %	7,4 – 9,4 %
Hypertenze	1%	< 1 %	16 – 20 %
Krvácení	< 1 %	2 %	1,4 -3,5 %
Trombotická příhoda	3%	5 %	5 %
Plicní embolie	< 1 %	< 1 %	2,3 – 5,5 %
Perforace	< 1 %	2 %	< 1 %

Anti-EGFR strategie léčby:
V léčbě pokročilého kolorektálního karcinomu se používají 2 monoklonální protilátky – cetuximab nebo panitumumab. Jejich použití v kombinaci s chemoterapií či v monoterapii je vázáno na vyloučení mtRAS (16). Obě monoklonální protilátky prokázaly efektivitu v kombinaci s chemoterapií na bázi oxaliplatiny a irinotekanu (FOLFOX, FOLFIRI) v I. linii léčby (17) (18) (2) stejně jako ve II. linii (19) (20). Většinou ve III.linii léčby se používají jen v monoterapii a i v této indikaci mají srovnatelnou účinnost (21).

Tabulka: Nepřímé srovnání specifické toxicity grade 3 a více léčby EGFR inhibitory v 1. linii léčby u pacientů s wt RAS

	CRYSTAL		OPUS		PRIME	
Toxicita	FOLFIRI	FOLFIRI/ cetux.	FOLFOX	FOLFOX/ cetux.	FOLFOX	FOLFOX/ panit.
Kožní	0,2%	19,5%	0,6%	18%	2%	37%
Neutropenie	20,1	30,9	35%	30%	42%	43%
Průjmy	9,5	14,6	5%	9%	9%	18%
Neurotox.	-	-	14%	7%	16%	16%
Slabost	4,8	6,7	3%	1%	3%	10%
Paronychia	-	-	-	-	0%	3%
Hypomagnesemie	-	-	-	-	<1%	7%
Infuzní rekce	0	2,2	-	1%	-	<1%

V současné době nejúčinější léčebné režimy pro metastatický kolorektální karcinom vychází z kombinované chemoterapie a cílené léčby. Chemoterapie na bázi irinotekanu (dvojkombinace IFL, FOLFIRI) v kombinaci s bevacizumabem dosahuje 53-58% objektivních léčebných odpovědí (ORR), s mPFS 8,4-11,2 měsíce a mOS 19,2měsíce pro bolusový režim IFL, pro kontinuální režim nebylo v době hodnocení dosaženo (10). Chemoterapie na bázi oxaliplatiny (dvokombinace FOLFOX,XELOX) v kombinaci s bevacizumabem dosahuje 38% ORR, s mPFS 9,3 měsíce a mOS 21,3 měsíce (22). Kombinovaná chemoterapie FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem u pacientů s wtRAS dosahuje ve studii CRYSTAL 66% ORR, mPFS 11,4 měsíce a mOS 28,4 měsíce. Pro subpopulaci pacientů wtRAS/wtBRAF byly výsledky ORR 71%, mPFS 12měsíců a mOS 29měsíců (3). Kombinovaná chemoterapie FOLFOX ve studii PRIME dosahuje u pacietů s wtRAS ORR 60%, mPFS 10,1 měsíce a mOS 25,8měsíce. U subpopulace pacientů s wtRAS/wtBRAF byl mPFS 10,8 měsíce a mOS 28,3měsíce (23). Mezi nejůčinnější režimy patří i triplet na bázi oxaliplatiny a irinotekanu FOLFOXIRI, který prokázal ve studii TRIBE ORR 65%, mPFS 12,1 měsíce a mOS 31 měsíců. U subopoluace wtRAS/wtBRAF dosahoval mOS 41,7 měsíce a u mtBRAF mOS 19 měsíců, což je v současné době nejlepší efektivita systémové léčby (24) (25). Léčebné kombinace chemoterapie s cílenou léčbou byly konfrontovány za srovnatelných podmínek ve 3 klíčových klinických studiích: FIRE III (26), PEAK (27) a CALGB (28). Ve studii FIRE srovnávající chemoterapii FOLFIRI v kombinaci s cetuximabem či bevacizumabem bylo dosaženo v populaci pacientů s wtRAS ORR 66% ku 60%, mPFS 10,4 ku 10,2měsíce, mOS 33,1 ku 25,6měsíce. Primárním cílem studie bylo srovnání v parametru mPFS, což potvrzuje srovnatelnost obou režimů, následný benefit v parametru mOS bude pravděpodobně na vrub sekvenční terapie. Obdobný výsledek byl ve studii PEAK srovnávající chemoterapie v kombinaci s panitumumabem či bevacizumabem, ORR 64% ku 61%, mPFS 13,0 ku 10,1 měsíce a mOS 41,3měsíce ve prospěch kombinace s panitumumabem. Ve studii CALGB/SWOG 80405 bylo dosaženo srovnatelných výsledků v mPFS 10,4 a 10,8 měsíce, stejně jako mOS 32,5 ku 31,2 měsíce u pacientů léčených chemoterapií (rozhodnutí onkologa) v kombinaci s cetuximabem či bevacizumabem. Efektivita chemoterapie narůstá nicméně stále velká část pacientů na léčbu reaguje špatně či vůbec. Proto je třeba hledat další prediktory kromě RAS a léčbu ještě více individualizovat.

Tabulka: Efektivita cílené léčby v kombinaci s chemoterapií v I.linii léčby mKRK (přímé srovnání)

	STUDIE FIRE III RAS-wt		STUDIE PEAK RAS-wt		STUDIE CALGB RAS-wt	
	Cet + FOLFIRI N=91	Beva + FOLFIRI N=110	Beva + FOLFOX N=82	Pani + FOLFOX N=88	Beva + CT N=177	Cet + CT N=178
mPFS,	10,4m	10,2m	10,1m	13m	11,3m	11,4m
mOS,	33,1m	25,6m	28,9m	41,3m	31,2m	32,0m

Individualizace léčby metastatického kolorektálního karcinomu

Při výběru léčby zvažujeme:

1, toxicitu chemoterapie: oxaliplatina (neurotoxicita) x irinotekan (průjem, alopecie)
2, molekulární charakteristiku nádoru (RAS, BRAF) VEGF x EGFR inhibitory
3, preference režimu s tbl. x inf. (kapecitabin x FUFA kontinuální inf.)
4, toxicitu cílené léčby VEGF (hypertenze, proteinurie) x EGFR (akné)
5, sekvence cílené léčby (VEGFi – EGFRi) x (EGFRi – VEGFi)

Literatura

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011,144, 5, 646-674.
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014, 25, 7, 1346-1355.
3. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I, Beier F, Stroh C, Rougier P, van Krieken JH, Ciardiello F. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015, 33, 7, 692-700.
4. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, Beier F, Duecker K, van Krieken JH, Tejpar S. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2015, 51, 10, 1243-1252.
5. Douillard JY1, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013, 369, 11, 1023-1034.
6. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Köhne CH. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2012, 48, 10, 1466-1475.
7. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015, 16, 13,1306-1315.
8. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, Mezi S, Tomasello G, Ronzoni M, Zaniboni A, Tonini G, Carlomagno C, Allegrini G, Chiara S, D'Amico M, Granetto C, Cazzaniga M, Boni L, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015, 16, 13, 1306-1315.
9. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004, 350, 23, 2335-2342.
10. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. J Clin Oncol. 2007, 25, 30, 4779-4786.
11. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer. 2011, 105, 1, 58-64.
12. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd a E3200., Eastern Cooperative Oncology Group Study. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol. 2007, 25, 12, 1539-1544.
13. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viéitez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S a Investigators., ML18147 Study. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013, 14, 1, 29-37.
14. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D a Group., CORRECT Study. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013, 381, 9863, 303-312.
15. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Van Cutsem E, Grothey A, Prausová J, Garcia-Alfonso P, Yamazaki K, Clingan PR, Lonardi S, Kim TW, Simms L, Chang SC, Nasroulah F a Investigat, RAISE Study. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blin. Lancet Oncol.2015, 499-508.

Literatura

16. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, Aranda Aguilar E, Bardelli A, Benson A, Bodoky G, Ciardiello F, D'Hoore A, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Ducreux M, Falcone A, Grothey A, Gruenberger T, Haustermans K, Heinemann V,. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2016, 27, 8, 1386-1422.
17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol.2011, 29, 15, 2011-2019.
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P.Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.2009, 27, 5, 663-671.
19. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010, 28, 31, 4706-4713.
20. Cunningham D1, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004, 351, 4, 337-345.
21. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol.2014,15, 6, 569-579.
22. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Rittweger K, Gilberg F, Saltz L. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. Br J Cancer. 2011, 105, 1, 58-64.
23. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014, 25, 7, 1346-1355.
24. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2014, 371, 17, 1609-1618.
25. Cremolini C et. Al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): updated survival results and final molecular subgroups analyses. ASCO 2015. Sv. 26. Abstract LBA-09
26. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014, 15, 10, 1065-1075.
27. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal. J Clin Oncol. 2014, 32, 21, 2240-2247.
28. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocent Fi, Mahoney M, O'Nei N, Shaw J, Polite B, Hochster H, Goldberg R, Mayer R, Schilsky R, Bertagnolli M, Blanke C, for the ALLIANCE and SWOG. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or FOLFOX with Bevacizumabor Cetuximabfor patients w/ KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. J Clin Oncol. 2015. LBA3.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Cílená léčba kolorektálního karcinomu

Igor Kiss

Klinika komplexní onkologické péče MOÚ

Pozn.

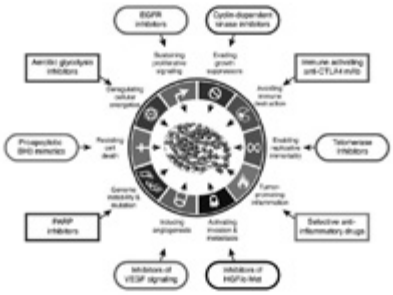
Systémová léčba kolorektálního karcinomu

- **Protinádorovou chemoterapii (nespecifická),**
- **Cílenou léčbu (targeted therapy, specifická léčba),**
- **Imunoterapie (nemá zatím úhradu).**

- V léčbě kolorektálního karcinomu se v současné době v klinické praxi využívá pouze chemoterapie s či bez cílené léčby. V pozdějších liniích léčby se cílená léčba používá i samostatně.
- Chemoterapie a cílená léčba zasahují přímo do metabolismu nádorových buněk a ovlivňují jejich proliferaci. Cílená léčba působí cíleně na určitou molekulu nebo blokuje přenos signální dráhou buňky.

Pozn.

Cílená léčba – struktury specifické pro nádor



Hanahan D, Weinberg RA. *Cell.* 2011

Pozn.

Dělení cílené léčby kolorektálního karcinomu podle struktury léčiva:

Monoklonální protilátky

- cetuximab, panitumumab, ziv-aflibercept,
- trastuzumab, ramucirumab (klinické studie).
  - jsou glykoproteiny, které mají schopnost vázat se na epitopy konkrétních povrchových nádorových antigenů a solubilních proteinů.
  - nejčastější cílové antigeny patří růstové faktory (např.VEGF), receptory (EGFR/ERBB/HER, VEGFR).

Pozn.

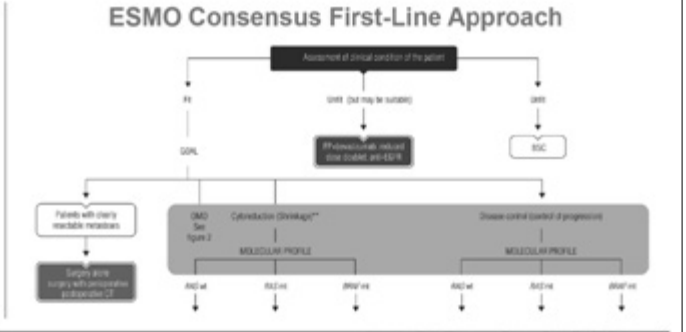
Dělení cílené léčby kolorektálního karcinomu podle struktury léčiva:

Nízkomolekulární inhibitory (tzv. "male molekuly")

- regorafenib,
- v klinických studiích dabrafenib, trametinib, vemurafenib, lapatinib.
  - Tyrozinkinázy (TK) jsou enzymy katalyzující intermolekulární přenos fosfátu
    - membránový *receptor s tyrozinkinázovou aktivitou* (RTK, např. receptory pro růstové faktory EGFR, VEGFR), který aktivuje signální dráhu,
    - *intracelulární tyrozinkinázy* (např. Ras, Raf) předává signál v rámci signální dráhy.
  - Na rozdíl od monoklonálních protilátek, které mohou vázat pouze extracelulární domény RTK, jsou nízkomolekulární inhibitory schopny ovlivňovat také intracelulární část RTK či TK uvnitř nádorové buňky.

Pozn.

Strategie léčby mKRK



Van Cutsem E, et al. Ann Oncol. *2016;27(8):1386-1422.*

Pozn.

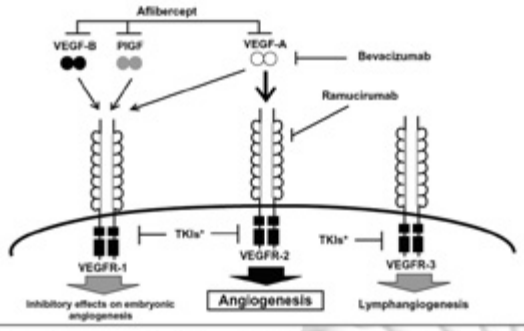
Přímé srovnání EGFRi a VEGFi IL WTRAS

STUDIE	CHEMO	Cílená l.	OSm	HR	P value
FIRE III	FOLFIRI	CET	33,1	0,70	< 0,006
(N 400)		BV	25,0		
PEAK	FOLFOX	PAN	36,9	0,76	0,15
(N 170)		BV	28,9		
CALGB	FOLFOX	CET	32,5	0,86	0,2
(N 390)		BV	29,0		

Heinemann V, et al.*Lancet Oncol. 2014; Rivera F, et al. EurJ Cancer. 2015; Venook AP, et al. JAMA. 2017;*

Pozn.

Antiangiogenní strategie léčby



Saif MW. Cancer Management and Research 2013

Pozn.

Porovnání efektivity VEGFi ve II.L léčby mKRK

	VELOUR[1]		E3200[2]		TML[3]	
	Aflib + FOLFIRI (n=612)	FOLFIRI (n=614)	Bev + FOLFOX4 (n=286)	FOLFOX (n=291)	Bev+ CHT (n=409)	CHT (n=411)
mOS (m)	13.5	12.1	12.9	10.8	11.2	9.8
HR	0.82 (0.71–0.94)		0.75 (NR–NR)		0.81 (0.69-0.84)	
P-value	0.0032		0.0011		0.0062	
mPFS (m)	6.9	4.7	7.3	4.7	5.7	4.1
HR	0.76 (0.58–1.00)		0.61 (NR–NR)		0.68 (0.59-0.78)	
P-value	0.00007		<0.0001		<0.0001	
ORR (%)	20	11	23	9	5.4	3.9
P-value	0.0001		<0.0001		NS	

1. Van Cutsem, et al. JCO 2012 , 2 Giantonio, et al. JCO 2007, 3.Bennouna et al, Lancet Oncology 2012

Pozn.

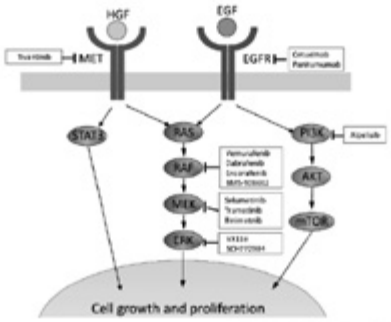
Vedlejší účinky VEGFi - nepřímé srovnání

Nežádoucí účinek G 3 a více	Chemoterapie (CHT) TML	CHT/bevacizumab TML	CHT/aflibercept VELOUR
Proteinurie	< 1 %	2 %	7,4 - 9,4 %
Hypertenze	1%	< 1 %	16 - 20 %
Krvácení	< 1 %	2 %	1,4 -3,5 %
Trombotická příhoda	3%	5 %	5 %
Plicní embolie	< 1 %	< 1 %	2,3 – 5,5 %
Perforace	< 1 %	2 %	< 1 %

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Anti-EGFR strategie léčby



Miyamoto Y.Int J Mol Sci. 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

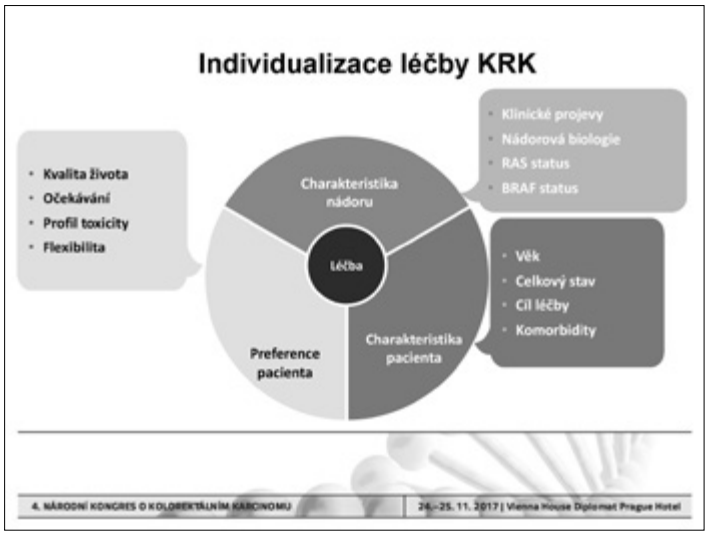
Pozn.

Nepřímé srovnání specifické toxicity grade 3 a více léčby EGFR inhibitory

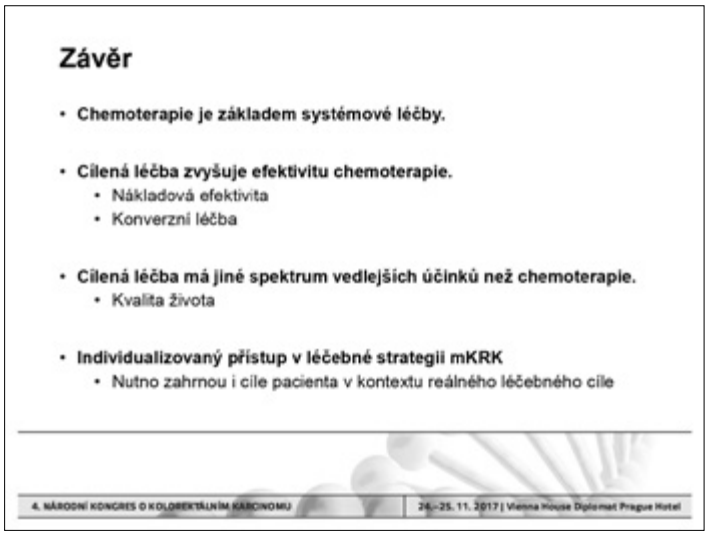
	CRYSTAL		OPUS		PRIME	
Toxicita	FOLFIRI	FOLFIRI/CET	FOLFOX	FOLFOX/CET	FOLFOX	FOLFOX/PAN
Kožní	0,2%	19,5%	0,6%	18%	2%	37%
Neutropenie	20,1	30,9	35%	30%	42%	43%
Průjmy	9,5	14,6	5%	9%	9%	18%
Neurotox.	-	-	14%	7%	16%	16%
Slabost	4,8	6,7	3%	1%	3%	10%
Paronychia	-	-	-	-	0%	3%
Hypomagnesemie	-	-	-	-	<1%	7%
Infuzní reakce	0	2,2	-	1%	-	<1%

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Individualizace léčby KRK
Klinické projevy
Nádorová biologie
RAS status
BRAF status
Kvalita života
Očekávání
Profil toxicity
Flexibilita
Charakteristika nádoru
léčba
Věk
Celkový stav
Cíl léčby
Komorbidity
Preference pacienta
Charakteristika pacienta
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Závěr
Chemoterapie je základem systémové léčby.
Cílená léčba zvyšuje efektivitu chemoterapie.
Nákladová efektivita
Konverzní léčba
Cílená léčba má jiné spektrum vedlejších účinků než chemoterapie.
Kvalita života
Individualizovaný přístup v léčebné strategii mKRK
Nutno zahrnou i cíle pacienta v kontextu reálného léčebného cíle
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Imunoterapie – nová modalita léčby kolorektálního karcinomu (KRK)?

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc.
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB Praha, IPVZ

Take home message

1. Cílená (terčová) léčba kolorektálních karcinomů (KRK) zaznamenala v posledních letech období stagnace bez inovativní léčby.

2. Průlomem onkologické léčby je znovuobrození imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi.

3. Inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi působí aktivaci nádorem paralyzovaného imunitního systému.

4. Na rozdíl od ostatních léčebných modalit necílí na nádor samotný, ale využívá vlastní imunitní systém zablokovaný nádorem.

5. Mezi nejvíce imunogenní nádory patří maligní melanom, plicní karcinomy, renální karcinomy a karcinomy močového měchýře.

6. Zda-li zastaví imunoterapie stagnaci systémové léčby KRK není známo?

7. Imunoterapie je účinná u řady solidních nádorů, mezi které zatím nepatří KRK.

8. Imunoterapie je nejvíce účinná u mikrosatelitově nestabilních (MSI) KRK, které tvoří pouze 5% všech nádorů zažívacího traktu. Stanovení genů zodpovědných za opravy replikačních chyb v DNA „mismatch repair genes" (MMR geny) se stane v blízké budoucnosti nezbytným vyšetřením u všech nemocných s metastazujícím KRK.

Spoluautor: MUDr. Patrik Georgiev
Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN

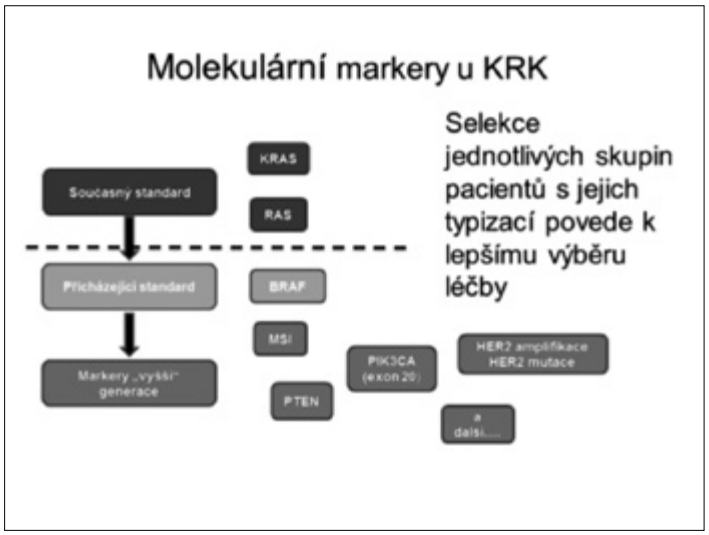
V posledních 20 letech byl zaznamenán významný pokrok v léčbě KRK. Medián přežití metastazujícího onemocnění, který činil u neléčeného onemocnění 3–6 měsíců, dosahuje v současnosti 24–28 měsíců a u selektované skupiny nemocných až 40 měsíců. Inovativní imunoterapeutické přístupy využívající aktivaci imunitního systému nejen zvyšují šanci na přežití nemocných, ale přinášejí i zcela nové a někdy překvapivé výsledky, které nebyly známy u chemoterapie (možný pozdní nástup léčebné odpovědi, a naopak dlouhotrvající léčebný účinek). Po cytokinech, monoklonálních protilátkách a protinádorových vakcínách je dalším průlomem v protinádorové imunoterapii klinické využití blokády tzv. imunitních kontrolních bodů („immune checkpoint blockade"), která v praxi odstartovala éru cílené protinádorové imunoterapie. Při imunoterapii inhibitory kontrolních bodů imunitní odpovědi je zatím prokazatelná objektivní léčebná odpověď u KRK s mikrosatelitovou instabilitou, které jsou ale menšinově zastoupeny. Využití imunoterapie u mikrosatelitově stabilních nádorů je předmětem klinického výzkumu. Příkladem je kombinace MEK inhibitoru cobimetinibu a PD-L1 inhibitoru atezolizumabu.

Predikce budoucího využití imunoterapie v léčbě solidních nádorů:
- > 50% nemocných se solidními nádory bude léčeno imunoterapií po roce 2025
- > 50% pokles využití chemoterapie po roce 2025
- onkogenně podmíněná terčová léčba se stane „primerem" pro imunoterapii

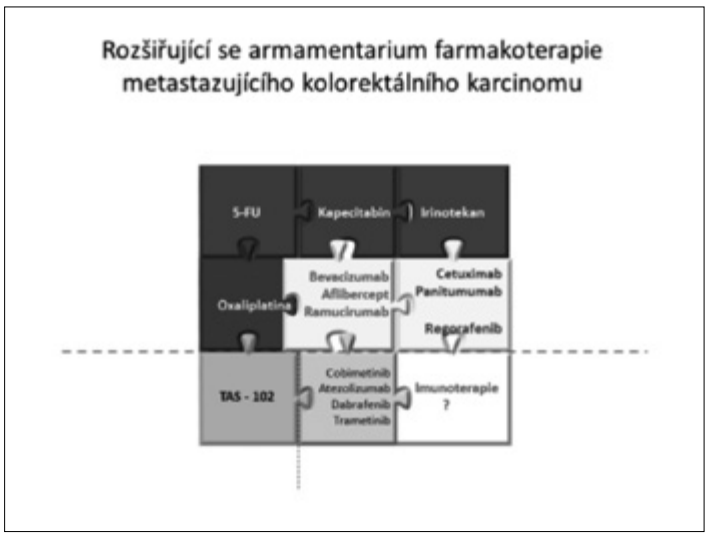
Literatura

1. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency (abstract). J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr LBA100). Abstract available online at http://meetinglibrary.asco.org/content/143531-156 (Accessed on August 17, 2015).
2. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results (abstract). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3501). Abstract available online at http://meetinglibrary.asco.org/content/166455-176 (Accessed on July 26, 2016).
3. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18:1182.
4. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC) (abstract). J Clin oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3502). http://meetinglibrary.asco.org/content/171295-176 (Accessed on July 26, 2016).
5. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:738.
6. Hainsworth JD, MEric-Bernstrom F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors based on molecular profiles: Early results from MyPathway, an open-label, phase IIa umbrella basket study (abstract). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr LBA11511). Abstract available online at http://meetinglibrary.asco.org/content/166427-176 (Accessed on July 26, 2016).
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med 2015; 372:2509.
8. Dudley JC, Lin MT, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. Clin Cancer Res 2016; 22:813.
9. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2009; 100:266.
10. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. J Natl Cancer Inst 2013; 105:1151.
11. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. Clin Cancer Res 2014; 20:5322.
12. Le DT, Uram JN, WWang H, et al. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer (abstract). J Clin oncol 34, 2016 (suppl; abstr 103). Abstract available online at http://meetinglibrary.asco.org/content/167415-176 (Accessed on July 26, 2016).

Pozn.



Pozn.

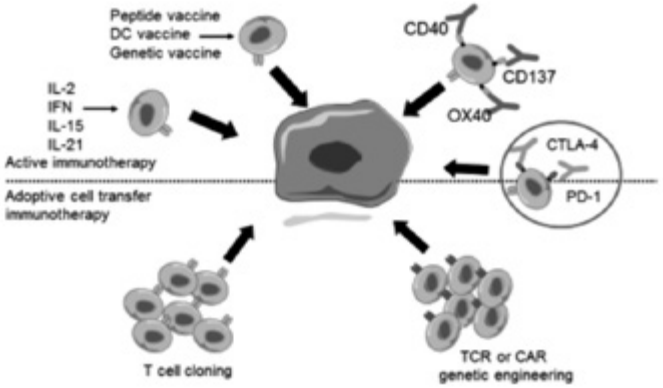


Pozn.

Imunoterapie jako nová možnost systémové léčby KRK

Pozn.

Znovuobrození imunoterapie v onkologii
platí i pro mKRK



Pozn.

Klinické spektrum inhibitorů kontrolních imunitní odpovědi (PD-1/PD-L)

Proti nádorově aktivní

- Melanom
- Renální karcinom
- NSCLC – adeno a sq ca / SCLC
- Ca H a K
- Ca žaludku a GE junkce
- MMR- (KRK, **cholangioca**)
- Ca močového měchýře
- TN ca prsu
- Ovariální ca
- Glioblastomy
- HCC
- Thymomy
- Mezoteliomy

Minimální účinnost:

- Ca Prostaty
- MMR+ KRK
- Myelom
- Ca Pankreatu

nejvýznamější PD-1/PD-L1 antagonisté

- Pembrolizumab (anti-PD-1)
- Nivolumab (anti-PD-1)
- Pembrolizumab (anti-PD-1)
- Atezolizumab (MPDL3280, anti-PD-L1)
- Durvalumab (MEDI-4736 anti-PD-L1)

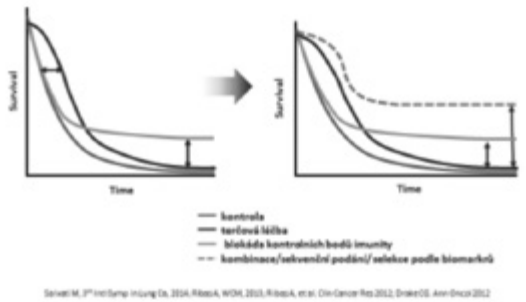
Pozn.

Klíčový prediktivní faktor pro IT mKRK
MMR status

- Geny zodpovědné za opravy replikačních chyb v DNA jsou označovány jako „mismatch repair genes" (MMR geny)
- Vodítkem k nalezení mutovaného genu je imunohistochemické vyšetření exprese MMR proteinů hMLH1, hMSH2, hMSH6 a hPMS2.
- Přítomnost mutovaných genů má za následek vznik nádorů charakteristických vysokým stupněm nestability v krátkých tandemových repeticích molekuly DNA (mikrosatelitech).
- Tyto tumory jsou proto označovány jako MSI-H (microsatellite instability-high).

Pozn.

Pravděpodobná budoucnost je v kombinovaných nebo sekvenovaných režimech



Imunoterapie: nižší míra odpovědí, většinou dlouhotrvající, plateau na konci křivky přežívání...
Cílená terapie: rychlá, ale většinou krátkodobá, odpověď u většiny pacientů, na konci OS křivky je efekt na přežití nejasný...

Pozn.

Predikce budoucího využití imunoterapie po roce 2025

> 50% nemocných se solidními nádory bude léčeno imunoterapií

> 50% pokles využití chemoterapie

onkogenně podmíněná terčová léčba se stane "primerem" pro imunoterapii

ASCO 2016

Pozn.

Úhrady endoskopických výkonů

prof. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Poznámky

Postavení koloskopie ve screeningu

prim. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.
Vítkovická nemocnice, Ostrava
LF UK v Hradci Králové
LF OU v Ostravě

Take home message

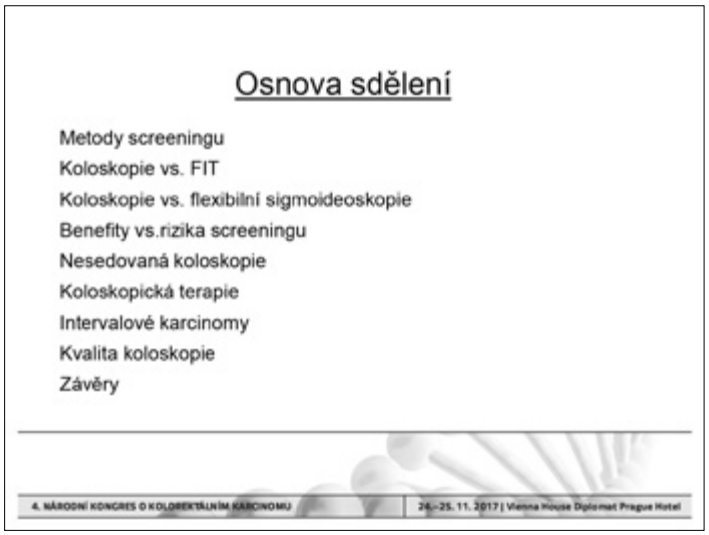
1. Koloskopie je klíčovou metodou screeningu
2. Endoskopická polypektomie snižuje incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu
3. Kardiorespirační komplikace jsou řádově častější, než endoskopické
4. Trendem je nesedovaná koloskopie

Koloskopie je diagnostická a terapeutická metoda, která vstoupila do klinické praxe v roce 1965. V současnosti se jedná o nejčastěji používanou endoskopickou metodu a to zejména díky jejímu využití ve screeningu kolorektálního karcinomu. Například v USA je koloskopie metodou volby u 90% screenovaných osob. Je tomu tak přesto, že (na rozdíl od FOBT a flexibilní sigmoideoskopie) chybí důkaz o pozitivním vlivu koloskopického screeningu na mortalitu. Tento průkaz si kladou za cíl 4 běžící studie, na jejichž výsledky si musíme počkat nejméně dalších 10let. Koloskopie je invazivní metoda, závažné nežádoucí endoskopické události se vyskytují u 2-3 promile vyšetřených osob, přičemž 85% z nich je spojeno s endoskopickou polypektomií.Podceňované jsou kardiorespirační komplikace (2%).Úmrtí se vyskytuje v 0,007%. Bolestivá je koloskopie asi v jedné třetině případů. Použití sedace je napříč Evropou různě časté, například ve Finsku v 6%, v Německu v 87%. Současným trendem je nesedovaná koloskopie, zejména s využitím insuflace oxidu uhličitého místo atmosférického vzduchu nebo s náhradou insuflace při zavedení přístroje vodou. „Water exchange" koloskopie zvyšuje adenoma detection rate ze 40% na 49%. Endoskopická polypektomie adenomů snižuje incidenci a mortalitu kolorektálního karcinomu o 76% resp. 53%. K odstranění nepolypoidních prekanceróz a povrchově invadujících karcinomů byly vyvinuty nové techniky, jako jsou endoskopická slizniční resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) nebo nově endoskopická transmurální resekce (EFTR).Při řešení diminutivních (≤ 5mm) polypů se nově uplatňuje strategie „ resekuj a odlož" vhodná pro pracoviště, která dokáží in vivo odlišit adenom od hyperplastického polypu v nejméně 90%. Vzhledem k limitovaným koloskopickým zdrojům je studována strategie „ koloskopie 1x za život" a objevují se práce věnované perzonifikaci koloskopického screeningu. Vychází ze skutečnosti, že lze vytipovat skupiny rizikových osob, které ze screeningu profitují nejvíce. Velká pozornost je věnována kvalitě koloskopie. Byla definována řada parametrů kvality, z nichž nejvýznamnější je adenoma detection rate (ADR).

Literatura

1. P. FALT, O. URBAN, Š. SUCHÁNEK, et al: Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii. Gastroenterol Hepatol 2016;70(6): 523-538
2. KAMINSKI, M.F, REGULA, J, KRASZEWSKA, E. et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. N Engl J Med. 2010, 362(19), 1795-803.
3. ZAUBER, A.G. The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? Dig Dis Sci. 2015, 60(3), 681-91.
4. ZAUBER, A.G, WINAWER S.J, O´BRIEN, M.J. et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. N Engl J Med. 2012, 366(8), 687-96.
5. S. CADONI, P.FALT, E.RONDONOTTI, et al. Water exchange for screening colonosocopy increases adenoma detection rate: a mlulticenter, duuble-blinded randomized controlled trial. Endoscopy 2017, 49(5): 456-476

Pozn.



Pozn.

Pozn.

Postavení screeningové koloskopie

USA

Screeningové menu, 65% screenováno (cíl 80% v 2018)

90% Koloskopie

Kanada

Doporučení proti koloskopickém screeningu

Evropa

Různé přístupy (g FOBT/ FIT Francie, koloskopie Polsko, Německo…)

Asie

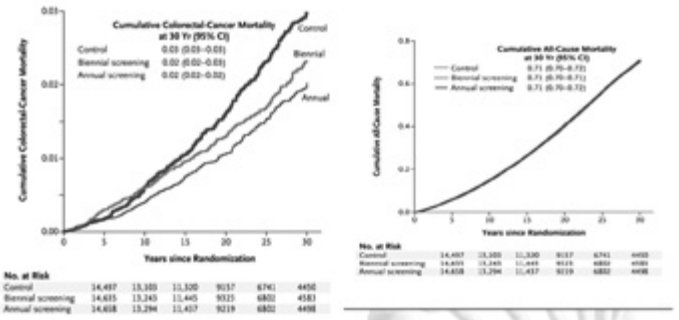
Podle rizika, většinou FIT nebo Asian-Pacific scoring system

U.S. Preventive Services Task Force , Canadian Preventive Service Task Force, Schreuders , GUT 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Koloskopie vs. gFOBT



Shaukat A, N Engl J Med 2013; 369:1106-1114

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Koloskopie vs. flexibilní sigmoideoskopie

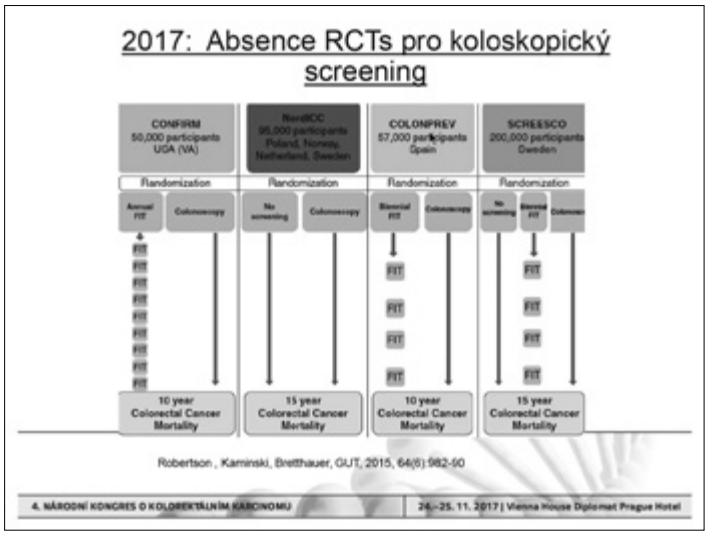
Sigmoideoskopie	Mortalita na proximální KRK	Mortalita na distální KRK
MA 3 RCTs	0,54	0,95
MA 9 observačních studií	0,34	0,96

Koloskopie	Mortalita na proximální KRK	Mortalita na distální KRK
RCTs	Nejsou k dispozici	Nejsou k dispozici
MA 6 observačních studií	0,18	0,47

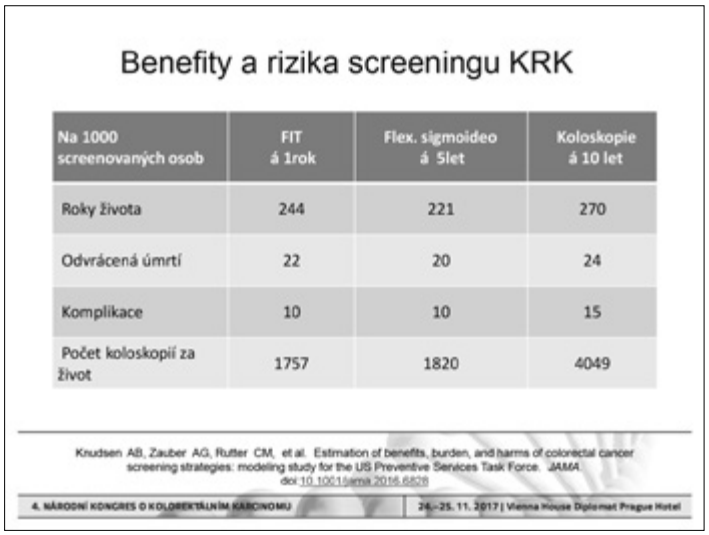
Brenner et al, *BMJ* 2014;348:g2467

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

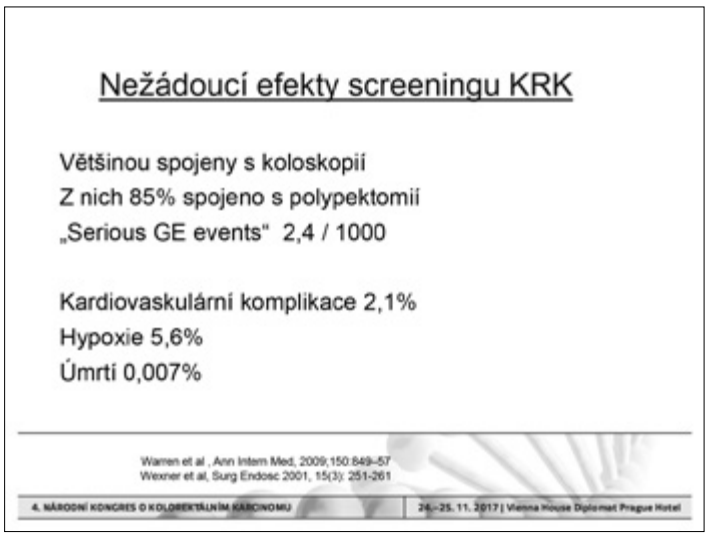
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Nesedovaná koloskopie

Bolestivá koloskopie (Norsko): 32%

Použití sedace v Evropě (21 center, 11 zemí, n = 6004)
Finsko(6%), Norsko (37%), Švýcarsko (78%) Německo (87%)

Nesedovaná koloskopie:
- nevyžaduje dospávání
- umožňuje ihned běžnou aktivitu
- eliminuje potřebu doprovodu
- eliminuje komplikace analgosedace

Froelich F et al. Current sedation and monitoring practice for colonoscopy. Endoscopy 2006, 38: 461-469

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Koloskopie s insuflací oxidu uhličitého

CO2 se vstřebává 160x rychleji než N a 13x rychleji než O2
MA 10 studií:
- snižuje bolest během vyšetření a za 1, 6 a 24 hodin po vyšetření
- snižuje flatulenci za 1 a 6 hodin po vyšetření
- efekt výraznější u pacientů s IBS
- nemá vliv na detekci adenomů

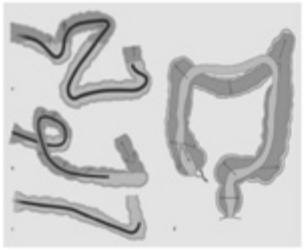
Bezpečnost (ale ze studií vyřazení pac. s těžkou respir. insuf.)

Cadoni S, Falt P . Alterantivní techniky v koloskopii. In: Falt et al. Koloskopie, Grada publishing, 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Water Aided Colonoscopy



Water immersion
Water Exchange

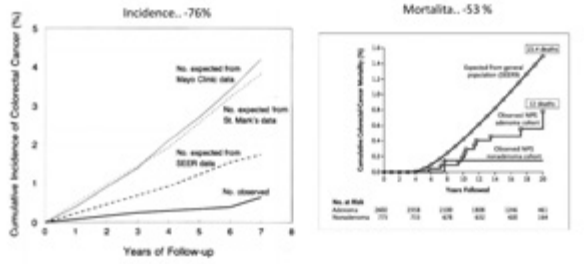
WE vs. vzduch
ADR 49% vs. 40%

Cadoni S, Falt P, et al. Endoscopy 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoskopická polypektomie snižuje incidenci a mortalitu KRK



Winawer et al., N Engl J Med 1993, 329: 1977-1981
Zauber GA et al. NEJM, 2012, 368(8): 687-96

Pozn.

Léčba prekanceróz / sm1 KRK

- Bioptické kleště
- Endoskopická polypektomie
- Endoskopická slizniční resekce
- Endoskopická piecemeal slizniční resekce
- Endoskopická submukózní disekce
- Endoskopická transmurální (full-thickness) resekce

• Chirurgická léčba

Pozn.

Resekce polypů ≤ 5mm: Polypektomie studenou kličkou (CSP)

CSP vs. bioptické kleště

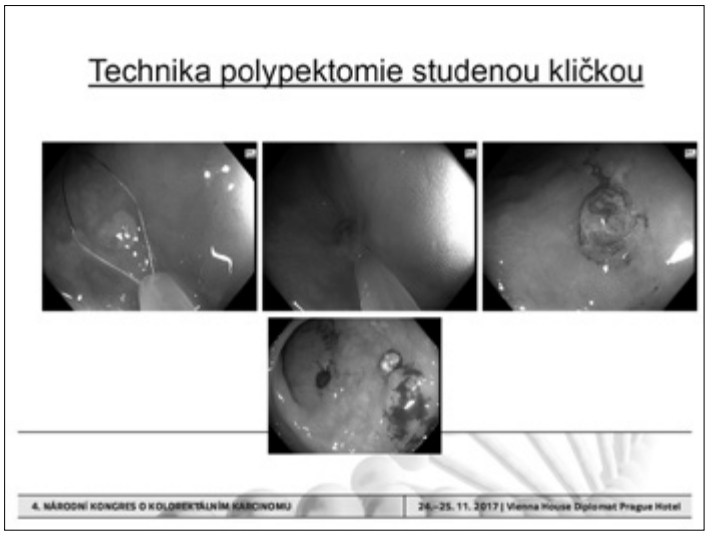
- Kompletní resekce 93 % vs.76 %
- Čas výkonu 14 s vs. 22s

CSP vs. HSP

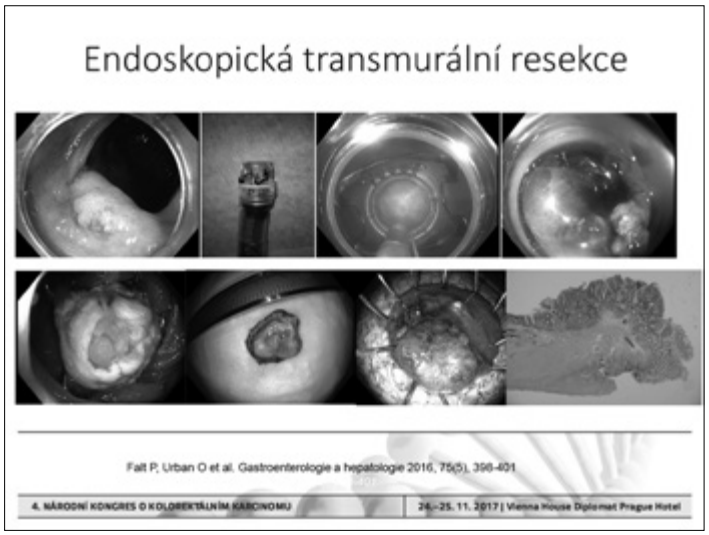
- Nižší výskyt opožděného krvácení (vyšší intraprocedurálního)
  - u antikoagulovaných 0 % vs. 14 %
- Nižší výskyt post-polypektomického syndromu
- Kratší čas výkonu

Lee, Am J. Gastroenterol 2013, Horiuchi , GIE 2014

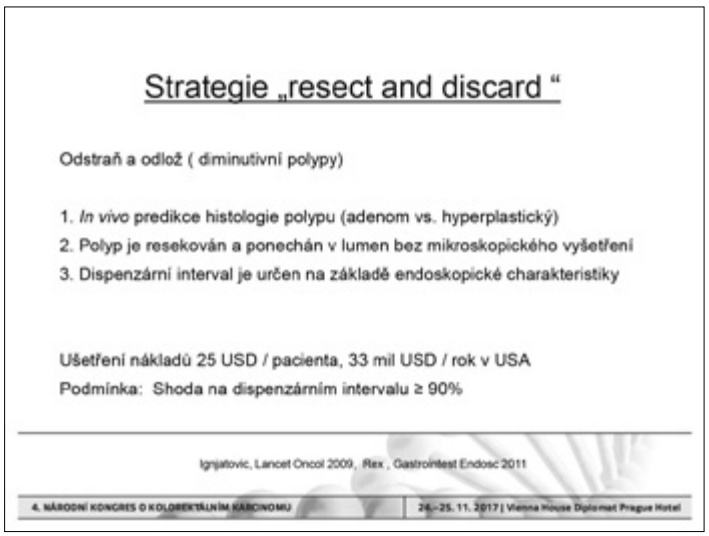
Pozn.



Pozn.

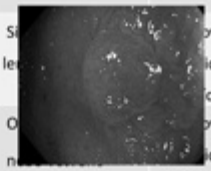


Pozn.



Pozn.

NICE klasifikace

	Typ 1	Typ 2	Typ 3
Barva vzhledem k okolní sliznici	Stejná nebo světlejší	Tmavší	Výrazně tmavší
Kapiláry			
Jamky	nepřítomné		chybějící
Léze	Hyperplastická	Adenom	Karcinom

Hayashi, GIE 2013

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Negativní prediktivní hodnota pro adenom (diminutivní a malé polypy)

Metoda	Expert	Začátečník	Všichni
NBI (Olympus)	93 %	87 %	91 %
FICE (Fuji)	96 %	72 %	84 %
i-SCAN (Pentax)	80 %	80 %	80 %

Abu Dayyeh, GIE 2015, Basford GIE 2015, Kaminski, Endoscopy 2014

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

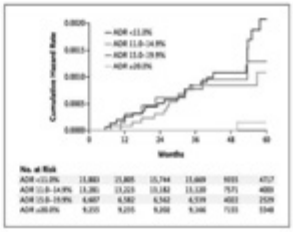
Pozn.

Intervalové karcinomy

Jsou diagnostikovány v intervalu mezi screeningovou koloskopií a plánovanou dispensární koloskopií

Polsko (0,09%):
42 i-KRK /45026 koloskopií
Závislost na adenoma detection rate

USA (0,22%)
712 i-KRK /314872 koloskopií
Vzestup ADR o 1% = pokles rizika o 3%



Kaminski et al, N Eng J Med 2010, 362: 1795-1803
Corley D.A. et al, N Eng J Med 2014, 370: 1298-1306

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Sledování kvality koloskopie

Quality in screening colonoscopy: position statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)

Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii

Czech Society of Gastroenterology guidelines for diagnostic and therapeutic colonoscopy

3.6 Kvalita koloskopie

Každé pracoviště provádějící koloskopii by mělo sledovat základní parametry kvality koloskopie, ke kterým patří dosažení adekvátní kvality střevní očisty, úspěšnost dosažení spodiny céka, záchyt adenomů, prohlížecí čas a výskyt komplikací.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Možné budoucí trendy screeningu

- Koloskopie 1x za život (vs. žádná koloskopie)
  OR (5-9 let) 0,27 (10-19 let) 0,36 (20+ let) 0,43
  Po 1 negativní scr.koloskopii 0 KRK v intervalu 10let u 533 osob

- Personalizace screeningu (low vs. high risk)
  Věk, pohlaví, rodinná zátěž, BMI > 30, kouření, DM, příjem ovoce a zeleniny
  Pokročilý adenom: Low-risk 1,3%, high-risk 19,1%

- Ženy
  Pokročilý adenom o 5-6 let později, méně proximálních lézí (nevhodná FS)

Brenner et al., J Clin Oncol 2011
Kaminski, GUT 3013.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Závěry:

Postavení screeningové koloskopie není (zatím) podloženo výsledky RCTs

Endoskopická polypektomie snižuje incidenci a mortalitu KRK

Většina komplikací koloskopie je spojena s analgosedací

Trendem je nesedovaná koloskopie

Kvalita koloskopie má být sledována na každém pracovišti

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Pozn.

Úhrady endoskopie v novém systému DRG – kdy?

doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.
Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

Take home message

1. ÚZIS ČR je pověřen vývojem systému DRG pro akutní lůžkovou péči v ČR.
2. Vývoj systému CZ-DRG probíhá ve spolupráci s odbornými společnostmi a referenční sítí poskytovatelů akutní lůžkové péče.
3. ÚZIS ČR vytvořil první verzi systému CZ-DRG, jehož jednotky byly oceněny na základě prvního sběru reálných nákladových dat z referenčních nemocnic.
4. Start CZ-DRG v úhradách akutní lůžkové péče je nemožný bez validace výsledků na základě kalibračního sběru dat.

Ústav zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) ČR vytvořil v souladu s §41a zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění návrh první verze klasifikačního systému hospitalizačních případů CZ-DRG, který je jedním ze základních prvků DRG systému úhrad akutní lůžkové péče, který ÚZIS ČR vytváří v rámci projektu DRG Restart. Pacienti jsou v systému CZ-DRG vedeni anonymně jako tzv. hospitalizační případy a jsou popsány s využitím primárních klasifikačních systémů, kterými jsou mimo jiné Mezinárodní klasifikace nemocí 10. revize a Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami.

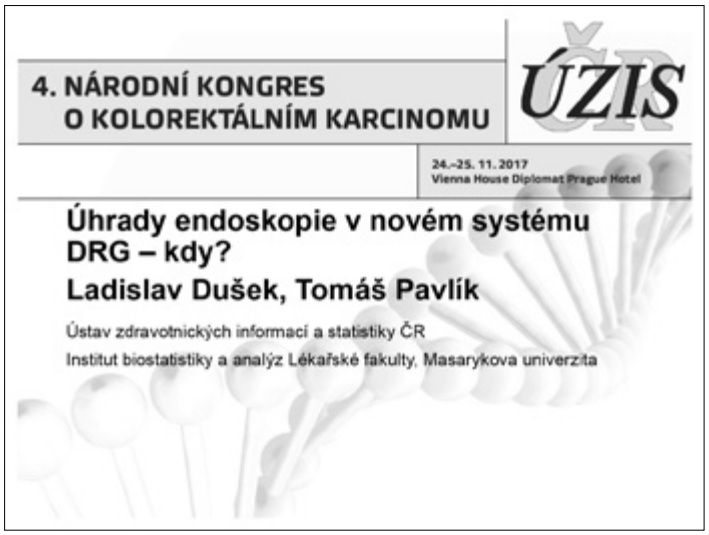
Vytvoření nového klasifikačního systému hospitalizačních případů CZ-DRG je vázáno na vývoj dalších oblastí DRG systému úhrad akutní lůžkové péče, zejména oblasti primárních klasifikací, oblasti kódování poskytované zdravotní péče a oblasti nákladového ocenění jednotlivých hospitalizačních případů. Klasifikace probíhá podle předem stanovených pravidel s využitím známých informací o hospitalizačním případu, jako je hlavní diagnóza, věk a pohlaví pacienta, poskytnuté zdravotní výkony a podaná farmakologická léčba. Klasifikační systém CZ-DRG využívá čtyři taxonomické úrovně:

- První úrovní je tzv. Major Diagnostic Category (MDC), která odráží klinickou podobnost případů z hlediska orgánové soustavy. MDC tak fakticky říká, do jaké oblasti medicíny zasahuje daný případ.
- Druhou úrovní je tzv. DRG kategorie, která odráží lokalizaci a charakter onemocnění v rámci orgánové soustavy. DRG kategorie jsou definovány zejména na základě hlavních diagnóz.
- Třetí úrovní členění je DRG báze, která odpovídá klinicky homogenní skupině pacientů definované nejen na základě společné hlavní diagnózy, ale i souvisejícího terapeutického postupu.
- Čtvrtou a výslednou úrovní je DRG skupina, která je základní taxonomickou jednotkou systému, do níž jsou klasifikovány maximálně klinicky a ekonomicky homogenní případy. DRG skupina odráží specifika léčby konkrétního pacienta.

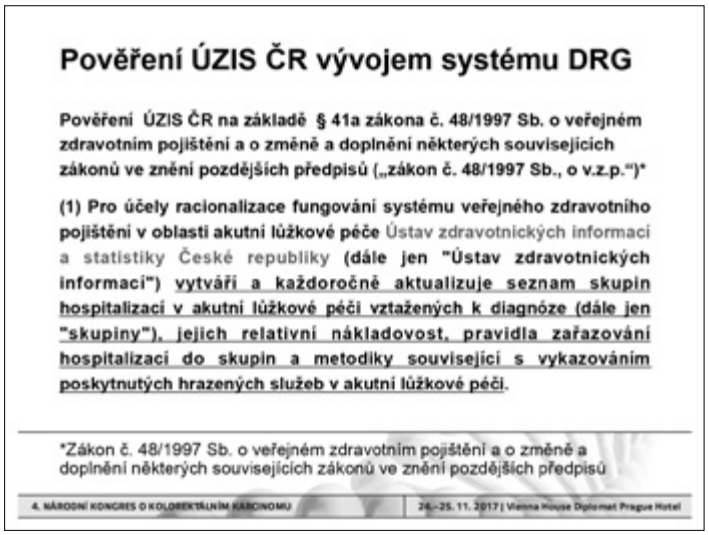
Informace o systému CZ-DRG a jednotlivá klasifikační pravidla pro zařazení hospitalizačních případů do jednotlivých úrovní systému jsou dostupná na webovém portálu http://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web.

Literatura

1. Busse, R., Geissler, A., Quentin, W., & Wiley, M. (2011). Diagnosis-related groups in Europe. Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals, 1-457.
2. Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů ve znění pozdějších předpisů
3. Kožený, P., Němec, J., Kárníková, J., & Lomíček, M. (2010). Klasifikační systém DRG. Praha: Grada Publishing.
4. Quentin, Wilm, et al. „Understanding DRGs and DRG-based hospital payment in Europe." Diagnosis-Related groups in Europe: Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals. Open University Press and Mc Graw Hill: Berkshire, England (2011): 23-36.
5. Kobel, Conrad, et al. „DRG systems and similar patient classification systems in Europe." Diagnosis-Related Groups in Europe: moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals. Open University Press and Mc Graw Hill: Berkshire, England (2011): 37-58.

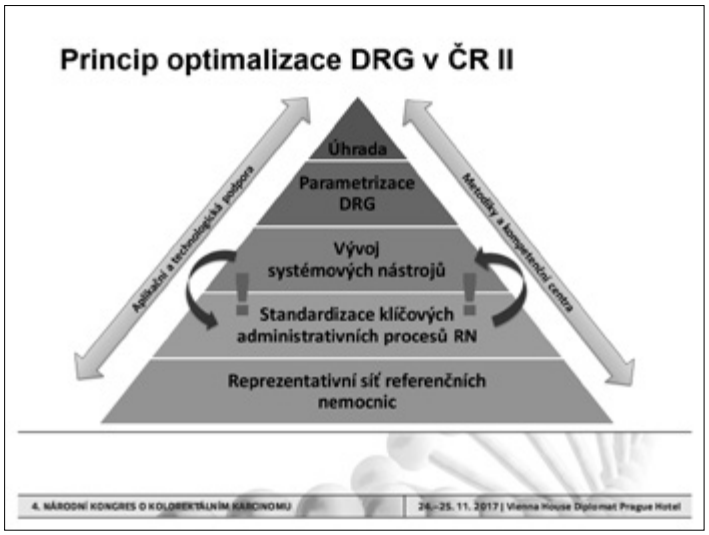


Pozn.

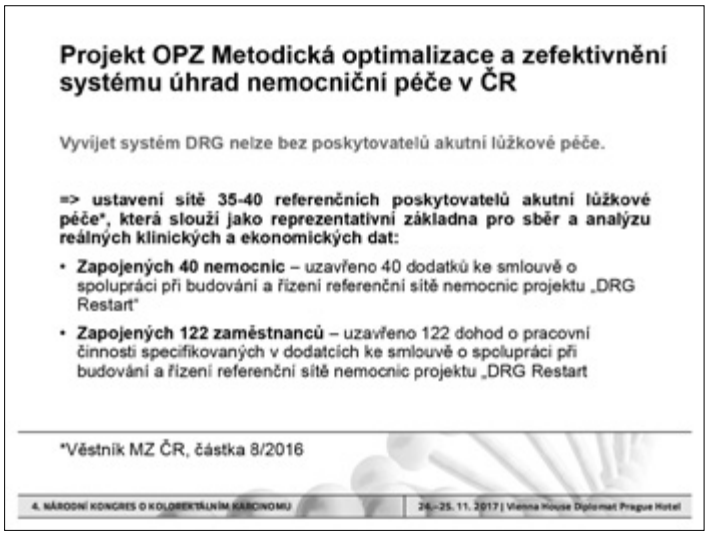


Pozn.

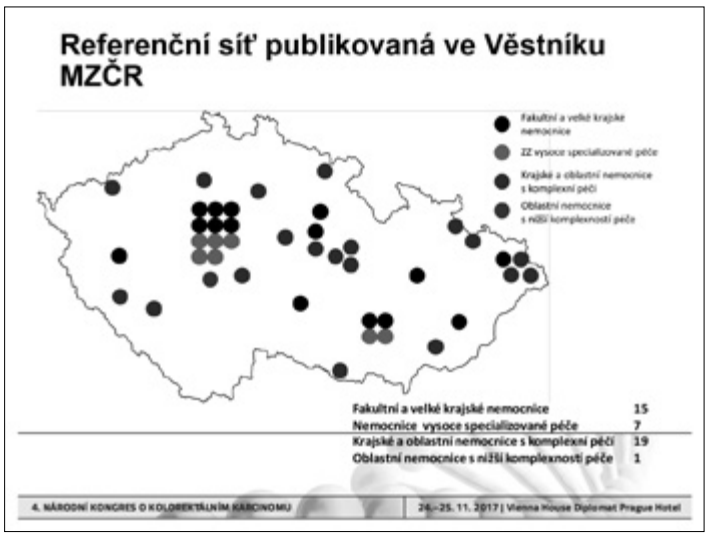
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Klinická část projektu – hlavní úkoly

1. Návrh nové klasifikace hospitalizačních případů CZ-DRG,
2. Tvorba souvisejících metodik pro sestavení případu a použití DRG markerů,
3. Návrh nové primární klasifikace hospitalizačních procedur,
4. Tvorba manuálů pro kódování zdravotních služeb,
5. Výchova „kodérů zdravotních služeb".

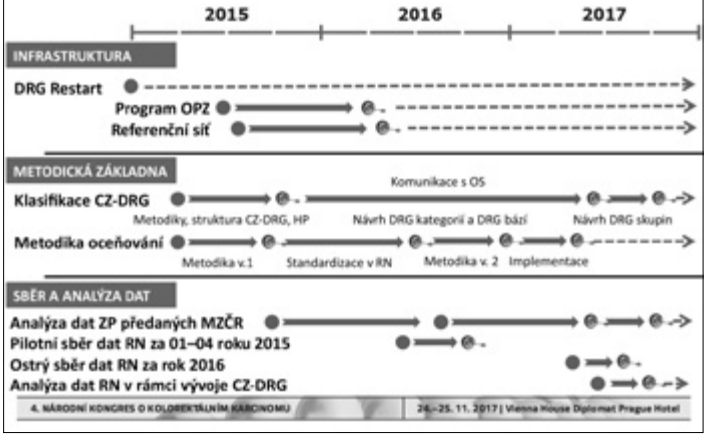
Pozn.

Ekonomická část projektu – hlavní úkoly

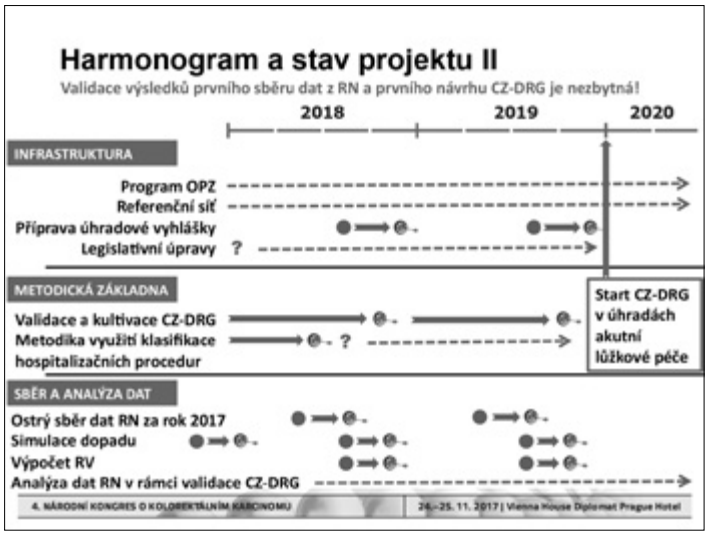
1. Definice DRG uznatelných nákladů,
2. Návrh a vývoj metodiky oceňování hospitalizačních případů,
3. Standardizace metodiky oceňování a elektronizace sběru dat,
4. Implementace metodiky oceňování do referenční sítě nemocnic,
5. Návrh nové metodiky pro výpočet relativních vah,
6. Simulace dopadů nového DRG systému na akutní lůžkovou péči („budget-impact" analýzy, apod.).

Pozn.

Harmonogram a stav projektu I

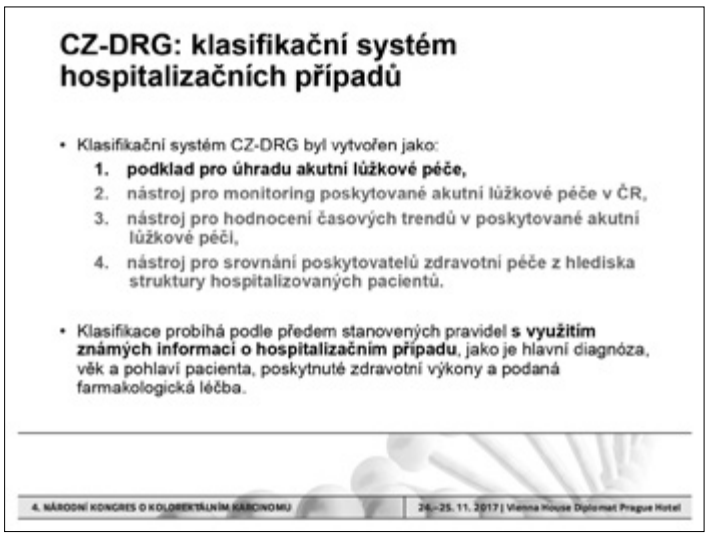


Pozn.



Pozn.

Pozn.



Pozn.

Hlavní principy vývoje CZ-DRG

Klasifikační systém pro akutní lůžkovou péči je vyvíjen s ohledem na následující klíčové principy:

- **musí odrážet celé spektrum moderní akutní lůžkové péče v ČR, včetně vysoce specializované péče,**
- **musí být klinicky srozumitelný a musí respektovat specifika reálně poskytované péče,**
- **musí vznikat ve spolupráci s odbornými společnostmi,**
- **musí vznikat na základě reálných dat o akutní lůžkové péči,**
- **musí navazovat na obecně platné strukturální prvky mezinárodních DRG systémů*,**
- **musí podporovat správné kódování zdravotní péče a validitu dat,**
- **jednotky systému a klasifikační pravidla musí být veřejně dostupná.**

*Busse, R., Geissler, A., Quentin, W., & Wiley, M. (2011). Diagnosis-related groups in Europe. *Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals*, 1-457.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Spolupráce s odbornými společnostmi

- **Tým DRG Restart spolupracuje na vývoji systému CZ-DRG s následujícími odbornými lékařskými společnostmi:**

- Česká diabetologická společnost,
- Česká gastroenterologická společnost,
- Česká gynekologická a porodnická společnost,
- Česká hematologická společnost,
- Česká chirurgická společnost,
- Česká neonatologická společnost,
- Česká neurochirurgická společnost,
- Česká neurologická společnost,
- Česká oftalmologická společnost,
- Česká onkologická společnost,
- Česká pediatricko chirurgická společnost,
- Česká pneumologická a ftizeologická společnost,
- Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,
- Česká společnost kardiovaskulární chirurgie,
- Česká společnost pro léčbu rány,
- Česká společnost pro trombózu a hemostázu,
- Česká urologická společnost,
- Psychiatrická společnost,
- Společnost popáleninové medicíny,
- Společnost pro gastrointestinální onkologii,
- Společnost pro rehabilitační a fyzikální medicínu.

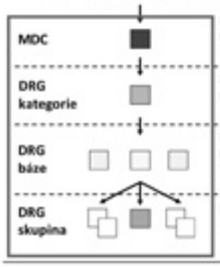
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Struktura klasifikačního systému CZ-DRG I

Příklad klasifikace pacienta v systému CZ-DRG

10letý pacient přijat k hospitalizaci pro velké bolesti břicha, diagnostikován akutní zánět apendixu s generalizovanou peritonitidou. Proveden výkon pro odstranění apendixu otevřenou cestou s drenáží dutiny břišní. Pacient je po operaci bez dalších komplikací, po 9 dnech je propuštěn do domácí péče.



Klasifikace na základě vykázání **hlavní diagnózy** K35.2 Akutní apendicitida s generalizovanou peritonitidou
➡ MDC 06 **Nemoci a poruchy trávicí soustavy**

Klasifikace na základě vykázání **hlavní diagnózy** K35.2 Akutní apendicitida s generalizovanou peritonitidou
⇨ DRG kategorie **Nemoci apendixu**

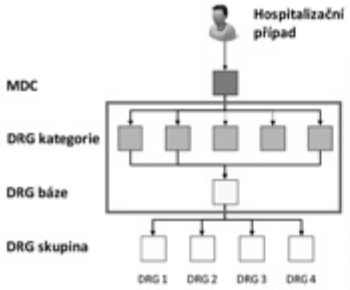
Klasifikace na základě kombinace **hlavní diagnózy** K35.2 Akutní apendicitida s generalizovanou peritonitidou a provedeného **výkonu** 51369 Apendektomie při perforační apendicitidě s peritonitidou
⇨ DRG báze **Odstranění apendixu při komplikovaném zánětu**

Klasifikace na základě **věku pacienta** (do 15 let)
⇨ DRG skupina **Odstranění apendixu při komplikovaném zánětu u dětí do 15 let**

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Struktura klasifikačního systému CZ-DRG II



Zařazení do MDC na základě kompletního rozkladu sady přípustných MKN-10 kódů pro hlavní diagnózy v systému CZ-DRG mezi jednotlivé MDC (s výjimkou MDC 00, 15, 25).

Zařazení do DRG kategorie na základě kompletního rozkladu sady přípustných MKN-10 kódů pro hlavní diagnózy dané MDC mezi jednotlivé DRG kategorie.

Zařazení do DRG báze na základě příslušné léčebné modality (vyjádřené zejména provedeným zdravotním výkonem), která je přípustná pro vybrané DRG kategorie.

Zařazení do DRG skupiny na základě vybraných charakteristik hospitalizačního případu, zejména věku, hlavních a vedlejších diagnóz, případně dalších provedených výkonů.

Pozn.

Individuální nastavení DRG skupin

- Většina DRG bází v IR-DRG je dělena do tří skupin: bez CC, s CC, s MCC. Paušální dělení DRG bází však klinicky nedává smysl, nelze paušalizovat členění hospitalizací pro porod, akutní leukémii nebo polytrauma.
- **Nahradili jsme paušální dělení individuálním přístupem v rámci jednotlivých MDC:**
  1. Využili jsme nejen vedlejší diagnózy.
  2. Využili jsme podobnou strukturu DRG skupin v rámci podobných DRG bází.
- **Interpretace DRG skupin má být konkrétní a s vazbou na terapeutickou náplň příslušné DRG báze.**

Pozn.

Webový portál systému CZ-DRG

- Klasifikační pravidla musí být veřejně dostupná v maximálně detailní formě
  => webový portál pro klasifikační systém CZ-DRG.

Na adrese

http://drg.uzis.cz/klasifikace-pripadu/web/

Pozn.

Pozn.

Sumarizace struktury systému CZ-DRG

Kód MDC	Název MDC	Počet DRG kategorií	Počet DRG bází
MDC 00	Transplantace orgánů nebo krvetvorných buněk a ekon. náročné výkony	3	20
MDC 01	Nemoci a poruchy nervové soustavy	20	50
MDC 02	Nemoci a poruchy oka a očních adnex	12	31
MDC 03	Nemoci a poruchy ucha, nosu, úst a hrdla	16	42
MDC 04	Nemoci a poruchy dýchací soustavy	16	35
MDC 05	Nemoci a poruchy oběhové soustavy	18	60
MDC 06	Nemoci a poruchy trávicí soustavy	22	55
MDC 07	Nemoci a poruchy hepatobiliární soustavy a slinivky břišní	12	30
MDC 08	Nemoci a poruchy muskuloskeletální soustavy a pojivových tkání	43	79
MDC 09	Nemoci a poruchy kůže, podkožní tkáně a prsu	22	41
MDC 10	Nemoci a poruchy endokrinní, nutriční a metabolické	15	38
MDC 11	Nemoci a poruchy vylučovací soustavy	14	46
MDC 12	Nemoci a poruchy mužské reprodukční soustavy	11	31
MDC 13	Nemoci a poruchy ženské reprodukční soustavy	18	41
MDC 14	Těhotenství, porod a šestinedělí	5	16
MDC 15	Novorozenci a choroby způsobené v perinatálním období	5	16
MDC 16	Nemoci a poruchy krve, krvetvorných orgánů a imunity	7	20
MDC 17	Nemoci a poruchy krvetvorby a špatně diferencované novotvary	10	25
MDC 18	Infekční a parazitární nemoci	4	16
MDC 19	Nemoci a poruchy duševní	14	12
MDC 20	Nadužívání alkoholu, léků a drog	5	10
MDC 21	Alergie, otravy a toxické účinky léků	6	7
MDC 22	Popáleniny a omrzliny	4	9
MDC 23	Faktory ovlivňující zdravotní stav a jiný kontakt se zdravotními službami	4	17
MDC 24	Akutní rehabilitace	9	10
MDC 25	Polytraumata	1	8
MDC 88	Výkon nesouvisející s hlavní diagnózou	1	1
MDC 99	Chybné DRG	1	1
Celkem	28	318	769

Pozn.

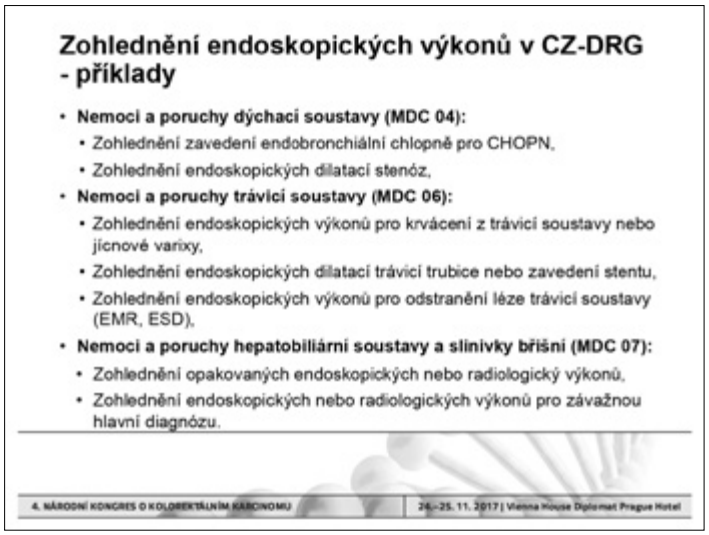
Datová základna systému CZ-DRG

Kód MDC	Název MDC	Počet HP v datech ZP za rok 2016*	Počet HP v datech RN za rok 2016	% v RN z dat ZP
MDC 00	Transplantace orgánů nebo krvetvorných buněk a ekon. náročné výkony	10 202	6 407	62,8%
MDC 01	Nemoci a poruchy nervové soustavy	138 886	64 567	46,5%
MDC 02	Nemoci a poruchy oka a očních adnex	23 437	15 453	65,9%
MDC 03	Nemoci a poruchy ucha, nosu, úst a hrdla	88 705	45 473	51,3%
MDC 04	Nemoci a poruchy dýchací soustavy	110 919	45 303	40,8%
MDC 05	Nemoci a poruchy oběhové soustavy	242 531	104 628	43,1%
MDC 06	Nemoci a poruchy trávicí soustavy	191 274	75 518	39,5%
MDC 07	Nemoci a poruchy hepatobiliární soustavy a slinivky břišní	71 731	29 567	41,2%
MDC 08	Nemoci a poruchy muskuloskeletální soustavy a pojivových tkání	271 961	108 424	39,9%
MDC 09	Nemoci a poruchy kůže, podkožní tkáně a prsu	76 200	35 556	46,7%
MDC 10	Nemoci a poruchy endokrinní, nutriční a metabolické	58 812	28 493	48,4%
MDC 11	Nemoci a poruchy vylučovací soustavy	98 697	43 160	43,7%
MDC 12	Nemoci a poruchy mužské reprodukční soustavy	33 959	16 413	48,3%
MDC 13	Nemoci a poruchy ženské reprodukční soustavy	91 187	36 450	40,0%
MDC 14	Těhotenství, porod a šestinedělí	155 784	68 115	43,7%
MDC 15	Novorozenci a choroby způsobené v perinatálním období	116 990	53 840	46,0%
MDC 16	Nemoci a poruchy krve, krvetvorných orgánů a imunity	20 997	8 743	41,6%
MDC 17	Nemoci a poruchy krvetvorby a špatně diferencované novotvary	17 697	11 927	67,4%
MDC 18	Infekční a parazitární nemoci	26 904	11 792	43,8%
MDC 19	Nemoci a poruchy duševní	22 525	11 811	52,4%
MDC 20	Nadužívání alkoholu, léků a drog	10 003	3 769	37,7%
MDC 21	Alergie, otravy a toxické účinky léků	15 125	6 444	42,6%
MDC 22	Popáleniny a omrzliny	2 465	1 683	68,3%
MDC 23	Faktory ovlivňující zdravotní stav a jiný kontakt se zdravotními službami	22 771	9 636	42,3%
MDC 24	Akutní rehabilitace	36 277	10 651	29,4%
MDC 25	Polytraumata	1 888	1 451	76,9%
Celkem		1 969 810	864 068	43,9%

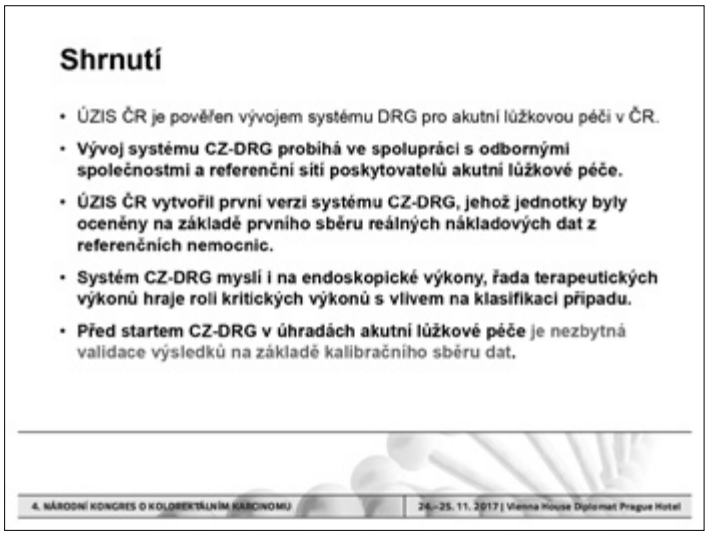
* Datový zdroj: data zdravotních pojišťoven o akutní lůžkové péči za rok 2016 předaná ÚZIS ČR z MZČR za účelem plnění projektu DRG Restart

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Zohlednění endoskopických výkonů v CZ-DRG - příklady
• Nemoci a poruchy dýchací soustavy (MDC 04):
• Zohlednění zavedení endobronchiální chlopně pro CHOPN,
• Zohlednění endoskopických dilatací stenóz,
• Nemoci a poruchy trávicí soustavy (MDC 06):
• Zohlednění endoskopických výkonů pro krvácení z trávicí soustavy nebo jícnové varixy,
• Zohlednění endoskopických dilatací trávicí trubice nebo zavedení stentu,
• Zohlednění endoskopických výkonů pro odstranění léze trávicí soustavy (EMR, ESD),
• Nemoci a poruchy hepatobiliární soustavy a slinivky břišní (MDC 07):
• Zohlednění opakovaných endoskopických nebo radiologický výkonů,
• Zohlednění endoskopických nebo radiologických výkonů pro závažnou hlavní diagnózu.
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Shrnutí
• ÚZIS ČR je pověřen vývojem systému DRG pro akutní lůžkovou péči v ČR.
• Vývoj systému CZ-DRG probíhá ve spolupráci s odbornými společnostmi a referenční sítí poskytovatelů akutní lůžkové péče.
• ÚZIS ČR vytvořil první verzi systému CZ-DRG, jehož jednotky byly oceněny na základě prvního sběru reálných nákladových dat z referenčních nemocnic.
• Systém CZ-DRG myslí i na endoskopické výkony, řada terapeutických výkonů hraje roli kritických výkonů s vlivem na klasifikaci případu.
• Před startem CZ-DRG v úhradách akutní lůžkové péče je nezbytná validace výsledků na základě kalibračního sběru dat.
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoscopic full-thickness resection – current status

Prof. Dr. med. Karel Caca
Clinic of Gastroenterology, Klinikum Ludwigsburg, Ludwigsburg, Německo

Poznámky

Kolorektální karcinom – rizikové faktory

prof. MUDr. Julius Špičák, CSc.
Přednosta Kliniky hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Take home message

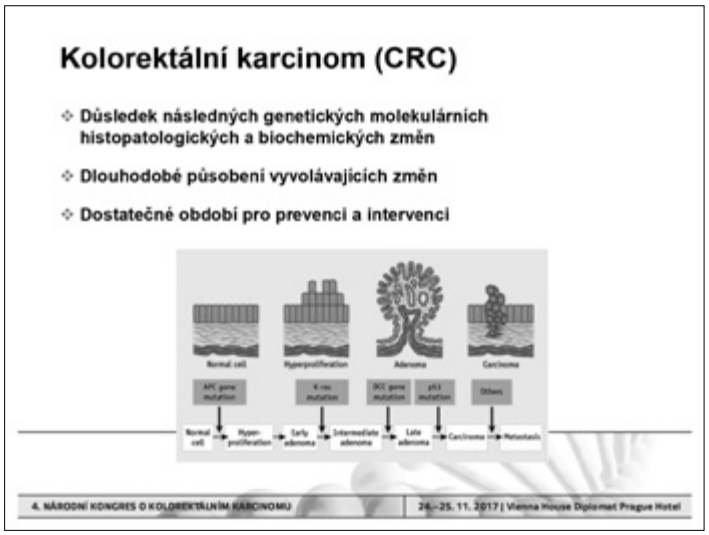
1. Riziko vzniku kolorektálního karcinomu je jako u ostatních chorob vysoce individuální.
2. Lze jej predikovat podle známých rizikových faktorů.
3. Jsou jimi na prvním místě rodinná anamnéza reflektující individuální genetickou výbavu, výskyt dalších chorob například nespecifického střevního zánětu či sklerozující cholangitidy a ovlivnitelné faktory jako kouření, obezita, nedostatek tělesných aktivit, užívání některých léků a další.
4. Individuální rizikový profil umožňuje optimalizaci individuálního screeningového programu.

Kolorektální karcinom je onemocnění typicky spojené s rozvinutou společností a jeho individuální riziko ovlivňuje celá řada faktorů. Snižuje jej fyzická aktivita, i když přesný mechanismus není znám., S pohybem je spojena rychlejší peristaltika, snížená sekrece insulinu a „insulin-like" růstového faktoru a modulace imunitního systému. Řada epidemiologických studií se zabývá dietními vlivy. V multicentrické studii se prokázalo, že konzumace 800 g ovoce a zeleniny proti 200 mg denně snížila riziko distálního karcinomu o 26%; nikoliv však riziko karcinomu proximálního. Podobně příznivě vyznívá konzumace vlákniny. Karcinogenezi moduluje kyselina listová a její deplece indukuje mutace genu p53. Vztah kolorektálního karcinomu a vitaminu B 6 je inkonzistentní. Vitamin D má klíčový význam v homeostáze kalcia a podílí se na genech modulujících apoptózu a buněčnou proliferaci. Jeho nedostatek provází zvýšený výskyt většiny malignit. Kalcium hypoteticky působí protektivně vyvázáním žlučových kyselin. Jiná hypotéza spekuluje o pozitivním vlivu rybího masa prostřednictvím omega-3 mastných kyselin. Onkogenezi ovlivňuje řada běžných medikamentů. Aspirin snižuje podle jednotlivých studií prevalenci kolorektálního karcinomu o 20 – 40%. Vliv antioxidantů vitaminu A, C, E a selenu je podle jednotlivých studií inkonzistentní. Dvě rozsáhlé klinické studie prokázaly protektivní vliv simvastatinu a pravastatinu. Angiogenezi, invazivitu a adhezi tumorózních buněk potlačují bifonosfáty. Předmenopauzální nižší incidenci kolorektálního karcinomu vysvětluje potenciální příznivý vliv estrogenu a progestinu. Je dobře známo, že výrazným rizikovým faktorem je ulcerózní kolitída. V chemoprevenci kolorektálního karcinom se zvažují mesalazin, thiopuriny, ursodeoxycholová kyselina i biologická léčba. Významným rizikovým faktorem je genetická predispozice reflektovaná rodinným výskytem, věkem vzniku onemocnění a jeho průběhem. Vyhraněné genetické syndromy jako adenomová polypóza a Lynchův syndrom jsou mimo rámec této prezentace. U sporadických karcinomů zvyšuje postižení jednoho přímého příbuzného. Všechny tyto faktory se podílí na individuálním riziku a průběhu onemocnění kolorektálním karcinomem. V extrémních polohách takového hodnocení je rozdíl v riziku násobný. Rozdílnému riziku je třeba přizpůsobovat screeningové programy. Přínos chemoprevence je působivý, nicméně jejímu paušálnímu zavedení stále brání zejména vedlejší účinky jednotlivých farmak.

Literatura

1. Shivappa N, Godos J, Hébert JR et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. Nutrients 2017;9: E1043
2. Fardet A, Druesne-Pecollo N, Touvier M et al.Do alcoholic beverages, obesity and other nutritional factors modify the risk of familial colorectal cancer? A systematic review.Crit Rev Oncol Hematol. 2017; Epub ahead of publ.
3. Sun Y, Xu Z, Lin H, Lu X et al. Impact of body mass index on treatment outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2017 Aug 10 Epub ahead of print
4. Øines M, Helsingen LM, Bretthauer M et al. Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31:419-424
5. Theodoratou E, Timofeeva M, Li X, Meng X, et al. Nature, Nurture, and Cancer Risks: Genetic and Nutritional Contributions to Cancer. Annu Rev Nutr. 2017;37:293-320
6. Ashktorab H, Kupfer SS, Brim H et al. Racial Disparity in Gastrointestinal Cancer Risk.. Gastroenterology 2017;153:910-923
7. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. Lancet Oncol. 2017;18:e457-e471
8. Saab MM, Reidy M, Hegarty J, O'Mahony M et al. Men's information-seeking behavior regarding cancer risk and screening: A meta-narrative systematic review. Psychooncology. 2017 Epub ahead of print
9. Chang M, Chang L, Chang HM et al. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. Clin Colorectal Cancer. 2017 Epub ahead of print
10. Jia Y, Li F, Liu YF, Zhao JP et al. Depression and cancer risk: a systematic review and meta-analysis.Public Health. 2017;149:138-148
11. Lucas C, Barnich N, Nguyen HTT. Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. Int J Mol Sci 2017;18: E1310

Pozn.



Pozn.

Pozn.

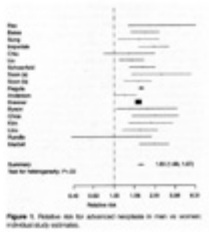
Pohlaví

Pokoročilé neoplasie, screeningová koloskopie

Metaanalýza, 17 studií, N 924,932

- Muži vs. ženy RR 1.83

Konzistentní ve všech věkových skupinách



Nguyen SP et al. Clin. Gastroenterol and Hepatol 2009

Pohlaví	N (%)	Průměrný věk	Pokročilé adenomy (%)	Pokročilé neoplasie	Karcinom (%)	Průměrný věk
Males	1225 (57.6)	57	355 (30.0)	425 (34.7)	70 (5.7)	63
Females	901 (42.4)	55	208 (23.1)	260 (28.9)	52 (5.8)	58

Špičák J et al 2011: Occurrence of neoplasia in both genders

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Vliv rodinné anamnézy na incidenci CRC

- **Metaanalýza, 59 studií**

Relativní riziko: Jakýkoliv příbuzný	**1.73**
Více příbuzných	**3.97**
< 50 let	**3.55**
> 50 let	**2.18**

Butterworth AS et al. European J Cancer 2006

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

BMI

Metaanalýza, 29 studií, N 67,361

- BMI > 25kg/m² RR: 1.24 muži, colon
  RR: 1.09 muži, rectum,
  RR: 1.09 ženy, colon

Závěr: Mírně zvýšené riziko

Harriss DJ et al. Colorectal dinase 2009

Metabolický syndrom

N 1,093

RR: 1.91 colon
RR: 1.45 rectum

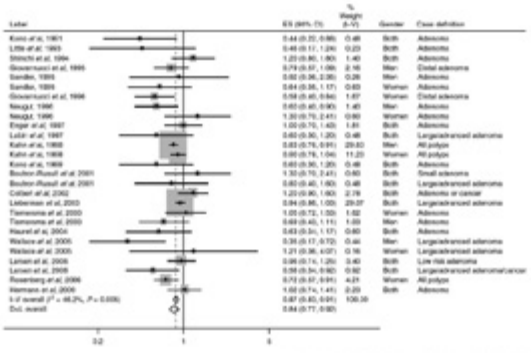
Závěr: Zvýšené riziko, více u žen

Aleksandrova K. et al. Cancer Prev Res 2011

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Fyzická aktivita - metaanalýza



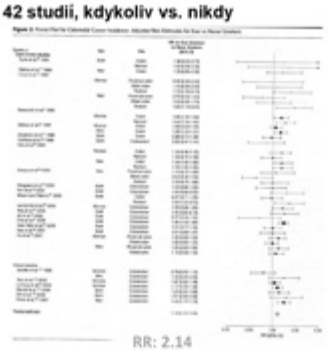
Wolin KY et al, Br J Cancer 2009

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kouření - adenomy

- Metaanalýza, 42 studií, kdykoliv vs. nikdy



Botteri E et al. Gastroenterology 2008

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Dieta – rizikové faktory

Reference	Kritérium
Hall MN et al, 2009	Ryby a Ω-3 mastné kyseliny ↓ riziko
Bingham SA et al, 1996	Maso ↑ mortalitu
Oba S et al, 2006	Muži, upravené maso ↑ riziko, Káva denně ↓ riziko
Chan A et al, 2005	Mořské plody, vajíčka, cholesterol ↑ riziko, mléko ↓ riziko
Willert WC et al, 1990	Červené a upravené maso ↑ riziko, drůbež a ryby ↓ riziko

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Červené maso, tuky, cukry

- **Maso:** Studie profesionálů ve zdravotnictví: maso > 5x/týdně vs. maso < 1x/ měsíčně: RR 3.0
- **Maso:** EPIC: Nejvyšší kategorie, červené/upravené maso vs. nejnižší kategorie: RR 1.71
- **Tuk:** Žádná souvislost
- **Železo:** Inkonzistentní výsledky
- **Tepelná úprava:** zpečený povrch – mutagenní heterocyklické aminy
- **Drůbež, ryby:** η-3 mastné kyseliny ↓ zánět ↓ riziko

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Ovoce, zelenina, vláknina

Skutečnost:

Reference	Kritérium
Zdravotní sestry, 1999	Žádný vliv
Finská studie, 1999	Žádný vliv
Metaanalýza, 2005	Statisticky nevýznamný vliv
EPIC, prospektivní studie, 2003	40% redukce
Rekurence adenomů	Žádný efekt

Závěr: Slabý účinek může být modifikován jinými faktory, například folátovou suplementací v USA

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Ovoce, zelenina

Europ. Prospect Invest Cancer Nutr. (EPIC), prospektivní
N 452,755, 8.8 y, 2,819 CRC

- Nejvyšší vs. Nejnižší quintila 0.86; colon 0.76, p 0.01
- Pozitivní vztah u současných kuřáků

Závěr: účinek závisí na kouření

Van Duijnhoven FJB et al. Am J Clin Nutr 2009

Vláknina

- N 461 colon, 283 karcinomů rekta, folow-up 10.6 y, 26,630 muži, 29,189 ženy
- 50g/ d: RR 0.85 colon, 0.90 rektum, Jenom muži

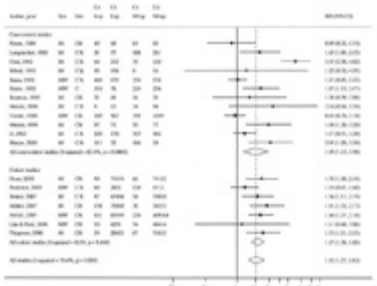
Egenberg E et al. Br J Cancer 2010

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Alkohol

Metaanalýza, 27 kohortních, 34 case-control studií



Závěr: Jasný důkaz vztahu alkoholismu a výskytu kolorektálního karcinomu.

Fedirko V. et al. Annals of oncology 2011

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Úroveň vzdělání

EPIC studie, N 400,510, CRC 2,447

Závěr: Riziko CRC zejména v pravostranném tračníku je nižší u osob s nižším vzděláním. Větší efekt u žen a v jižní evropě.

Leufkans AM et al. Int. J Cancer 2012

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Adherence k doporučenému způsobu života

Prospektivní kohortní studie, N 55 487, 1993-1997, mean follow-up 9.9 y index způsobu života: fyzická aktivita, obvod břicha, kouření, příjem alkoholu, dieta

- 1 kritérium: CRC redukce RR 0.89
- 5 kritérií: CRC redukce RR 0.77

• Významné pouze u klinické lokalizace

Závěr: Adherence k jednoduchým doporučením významně snižuje riziko CRC

Kirkegaard H et al. BMJ 2010

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

UDCA

Mechanismus:

- **Redukce sekundárních žlučových kyselin (deoxycholová kyselina**
- **Inhibice růstu fokálních aberentních krypt**

Reference	Kritérium
Pardi, 2003	Pokročilé neoplasie RR 0,26 u kolitidy
Serfati, 2003	Rekurence 7% vs. 28%
Alberts, 2005	Výrazná redukce (39%) rekurence adenomů

Otázka: Vliv pohlaví?

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

HRT

Mechanismus:

- **Snižuje produkci sekundárních žlučových kyselin**
- **Snižuje produkci I-Like GF-1**
- **Přímý efekt na epitel colom**

Reference	Kritérium
Hulley, 2002	CRC 11 vs. 16 v placebové skupině, RR 0,69
Chlebowski, 2004	CRC 43 vs. 72 v placebové skupině, RR 0,56 Avšak více pokročilých!!!
Anderson, 2004	RR 1,08

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Selenium

Mechanismus:

- **Aktivace supresoru p53**
- **Aktivace reparace DNA**
- **Zvyšuje aktivitu glutation peroxidázi**

Reference	Kritérium CRC incidence
Reid, 2006	RR 0,67

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Calcium

Mechanismus:

- Váže mastné a žlučové kyseliny ve střevě
- Inhibice proliferace kolonocitů
- Inhibice epiteální hyperproliferace

Reference	Kritérium
Baron, 1999	15 % pokles
Cho, 2004	10 – 15 % pokles, pooled analysis
Shaukat, 2005	RR 0,80, metaanalýza
Bonithon-Kopp, 2000	Bez efektu

Komentář: Ochranný účinek kalcia jen za předpokladu zvýšené hladiny 25-OH-D.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Vitamín D

Mechanismus:

- Inhibice syntézy DNA a buněčné proliferace
- Indukce apoptózy
- Modulace signálních soustav
- Modulace absorbce kalcia

Reference	Charakter studie	Kritérium
McCullough, 2003	Epidemiologická	29 % pokles
Wactawski-Wende, 2006	1 g Ca 400 IU D	Bez efektu
Jenab M, 2010	EPIC studie, N 520,000	Nejvyšší quintila – 40 % riziko vs. Nejnižší quintila

Závěr: Nízká koncentrace vitaminu D, vysoké riziko CRC. Farmakologická suplementace bez efektu. Kalcium v potravě snižuje riziko CRC.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Antioxidanty

Vitamín C, E, ß-karoten

Mechanismus:

- Antioxidační efekt, neutralizace toxických volných forem kyslíku
- redukce karcinogeny indukovaných genetických změn
- stimulace imunitního systému.

Reference	Lék	Kritérium CRC incidence
Min-Lee, 2005	Vitamin E	RR 1.0
Bjelakovic, 2004 Metaanalysis	ß-carotene	RR 0.98
	Vitamin E	RR 0.78
	ß-carotene Vitamin A	RR 1.0
	ß-carotene Vitamin C, E	RR 0.84

Závěr: Bez přesvědčivého efektu

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Působení aspirinu a NSAIDs

Mechanismus:

- Alterace produkce prostaglandinů
- Inhibice COX-2
- Indukce apoptózy (COX-2 In-...dependent
- Inhibice NF-κB
- Antiangiogenní efekt
- Interference s vazbou PPAR-δ receptoru k DNA

Závěr: Nízká koncentrace vitaminu D, vysoké riziko CRC. Farmakologická suplementace bez efektu. Kalcium v potravě snižuje riziko CRC.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Aspirin - prospektivní klinické studie

Autor	N	RR	
Giovanucci, 1994	47,920	0.68 in males	Regular use
Gann, 1993	22,071	1.15 in males	Regular use 325 mg 5 y

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Aspirin - prospektivní klinické studie

Cíl: dávka, doba léčby, přežití

Metodika: kontrolovaná studie, 2279 vs 2907

Nízká dávka: 75 mg, non-aspirin NSAIDs, všechny NSAID, 4 tbl/w , 1m, 5y

Groups	75 mg	NA NSAID	Any NSAID	NSAID + 75 mg
CRC risk	0.78	0.72	0.73	0.54
All cause survival	1.12	1.01	1.11	1.80
Specific survival	1.03	0.97	1.01	1.16

Závěr: 23% of cancers, the first study with the low dose, significant for colon only

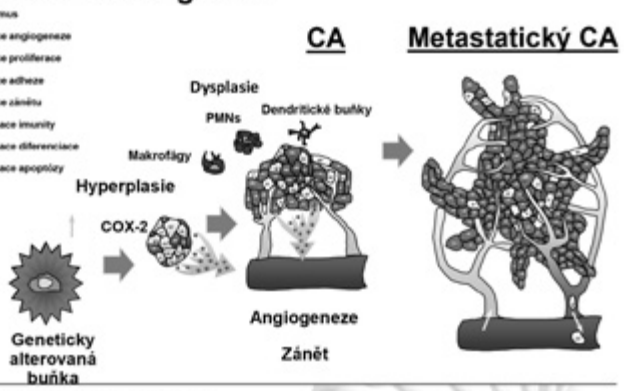
Din FVN et al. Gut 2010

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

COX-2 a onkogeneze

Mechanismus
- Inhibice angiogeneze
- Inhibice proliferace
- Inhibice adheze
- Inhibice zánětu
- Stimulace imunity
- Stimulace diferenciace
- Stimulace apoptózy



Data on file. Pharmacia Corp 2001

Pozn.

Inhibitory COX-2 – klinické studie

Autor	Studie	Kritérium
Steinbach, 2000	FAP	Redukce počtu polypů o 30% při 800 mg Cbx
Hallak, 2003	Polyps	Redukce počtu polypů 70 - 100%
Baron, 2006	RCT	Redukce rekurence polypů 25% (Vioxx)
Bertagnolli, 2006	RCT	Signifikantní redukce rekurence polypů, Cbx
Arber, 2006	RCT	Redukce adenomů 33% vs. 49.3%

Vioxx studie: Předčasně ukončená 46 vs. 26 trombotických vedlejších účinků

Pozn.

Kardiovaskulární rizika celecoxibu

6 rcts, 7950 pacientů

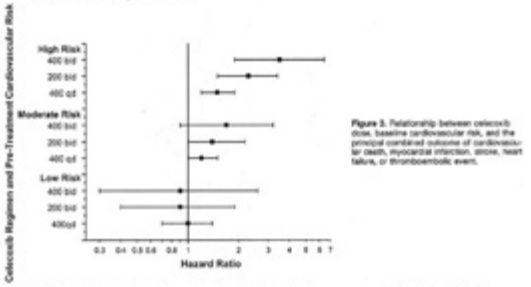


Figure 3. Relationship between celecoxib dose, baseline cardiovascular risk, and the principal combined outcome of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, heart failure, or thromboembolic event.

Závěr: Rozdílné kardiovaskulární riziko v souvislosti s dávkou a základním kardiovaskulárním stavem

Solomon SD, Arber N et al. Circulation 2008

Pozn.

Chemoprevence

- Přírodní a syntetické látky s cílem ovlivnit onkogenezi

- Malignity
- CRC
- Jícen
- Plíce
- Prs
- Prostata
- Uro-genital

Zamýšlený efekt

Nezamýšlený

Látky: Cucurmin, resveratrol, statins, aspirin, NSAIDs

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Budoucnost

Nikoliv pouze léčba na míru

ALE

- Profil individuálního rizika
- Individuální screening
- Individuální sledování
- Individuální chemoprevence

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Včasná diagnostika nádorů kolorektálního karcinomu

doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.
Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Take home message

Jak zlepšit včasnou diagnostiku kolorektálního karcinomu?

1. **Na populační úrovni:** zvyšovat zdravotní gramotnosti populace
2. **Na úrovni primární péče:** mít na zřeteli rodinnou anamnézu a alarmující příznaky, vyhodnocovat individuální rizika, využít diskriminačních laboratorních markerů
3. **Na úrovni sekundární péče:** zvyšovat kapacity a kvalitu endoskopií, racionálně přistupovat k dispenzarizaci

Pozitivní obrat v epidemiologii kolorektálního karcinomu (KRK) s ohledem na incidenci, mortalitu a pětileté přežití, který zaznamenáváme v poslední dekádě v České republice, je nejspíše důsledkem celého komplexu příčin. Zahrnuje zlepšující se zdravotní stav populace, způsob života, screening, vyšší efektivitu včasné diagnostiky a léčby. V současné době nemáme k dispozici data, která by pomohla efekt jednotlivých příčin rozkrýt. Přes rostoucí screening je většina kolorektálních karcinomů (88% nádorů v roce 2015) odhalena na základě symptomů nebo při vyšetření z jiných důvodů. V podobném poměru je také počet screeningových a diagnostických resp. dispenzárních kolonoskopií (14% v. 86% v roce 2015). **Včasná diagnostika** tak zůstává klíčovou podmínkou úspěšného boje proti KRK a p**ředstavuje** zásadní výzvu pro všeobecné praktické lékaře. Reflektuje schopnosti lékařů, úroveň organizace péče a mezioborové spolupráce, kapacity a zároveň zdravotní gramotnost populace.

Mikroepidemiologie ordinace praktického lékaře
Český praktický lékař má pravděpodobnost během roku potkat 1-2 nové případy KRK a ztratit 1 pacienta úmrtím na KRK. Jednou za pět let může potkat pacienta s KRK ve věku do 50 let a během 25 let ztratit 1 pacienta mladšího 50 let. Průměrná ordinace vykazuje zhruba 10 000 konzultací ročně, z nichž zhruba 5-10% řeší problematiku trávicího traktu (GIT). Zatímco symptomatologie z oblasti GIT je běžná, nádory jsou vzácné. Jak tedy zlepšit diagnostiku kolorektálního karcinomu a přitom indikovat specializovaná vyšetření racionálně?

Od symptomů k diagnóze
Včasnost diagnostiky kolorektálního karcinomu je ovlivněna a) způsobem, jakým pacient vyhledá pomoc, b) přístupem praktického lékaře a c) dostupností a kvalitou speciální diagnostiky.

Zdržení na straně pacienta může být způsobeno nízkým povědomím o závažnosti příznaků. Někdy pacient tuší problém, ale v určité životní situaci vyšetření odkládá nebo má strach z diagnózy rakoviny. Pro některé pacienty je problémem kontakt se zdravotním systémem.

Přístup praktického lékaře je obvykle založen na hodnocení a odhadování rizik. V doporučených postupech je zabudován **koncept alarmujících příznaků.** Alarmující příznak je příznak, který vyvolává obavu, že pacient by mohl mít závažné onemocnění a vyžaduje důkladné vyšetření. Rozumného lékaře přiměje vyšetřovat až k dosažení diagnózy nebo uspokojivého vysvětlení. Prevalence alarmujících příznaků v populaci je ale vysoká a jejich pozitivní prediktivní hodnota nízká. Rasmussen (Family Practice 2015) při průzkumu obecné populace zjistil, že v posledních 4 týdnech 19,7% osob mělo bolesti břicha a 27,8% z nich vyhledalo praktického lékaře, 4,6% krvácelo z konečníku (33,8% vyhledalo lékaře), 13,1 popsalo změnu ve vyprazdňování stolice (15,9%) a 3% popsalo úbytek na váze (28,3%). Zhruba polovina pacientů, kteří konzultují praktického lékaře z důvodu gastrointestinálních potíží, má potíže funkční nebo lékařsky nevysvětlitelné (Thomson, Gut 2000). K dispozici jsou tabulky pro hodnocení rizika kolorektální rakoviny na základě symptomů. Zvýšení rizika vykazují kombinace alarmujících příznaků (Hamilton, BJC 2005). V praxi ale jen méně jak polovina pacientů s KRK má alarmující příznaky (Jensen, BMC Cancer 2014), třetina pacientů má příznaky mírné. Význam alarmujících příznaků také významně modifikuje věk pacienta.

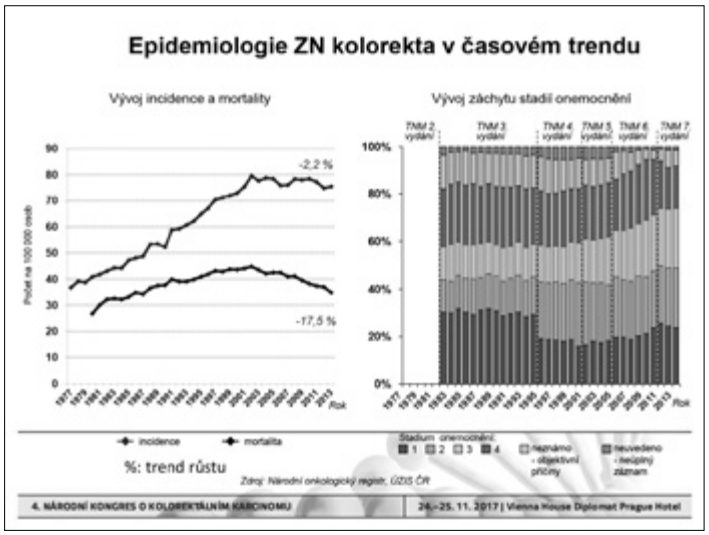
Dostupnost a kvalita specializovaných služeb v gastroenterologii u nás je dobrá, nicméně čekací doba na kolonoskopii se díky rostoucímu screeningu prodlužuje. Navíc kolonoskopie je invazivní vyšetření s určitou mírou rizika. Podle jakých schémat tedy vybírat pacienty pro kolonoskopická vyšetření?

Holandský **projekt CEDAR** testoval integrovaný diagnostický model v primární péči, zaměřený na odlišení organického a funkčního střevního onemocnění. Do hodnocení zahrnul: příznaky, rodinnou anamnézu, fyzikální vyšetření a následující laboratorní testy: tkáňová transglutamináza (k vyloučení celiakie), sedimentace, krevní obraz, imunochemický test na okultní krvácení (iTOKS) a vyšetření kalprotektinu v ordinaci (v POCT režimu). Studie ukázala, že diagnostický model s nastaveným prahem 5% pravděpodobnosti organického onemocnění může ušetřit až 30% kolonoskopií. Kombinace vyšetření kalprotektinu a iTOKS se zdá být slibným diskriminačním markerem v diferenciální diagnostice dráždivého tračníku v primární péči.

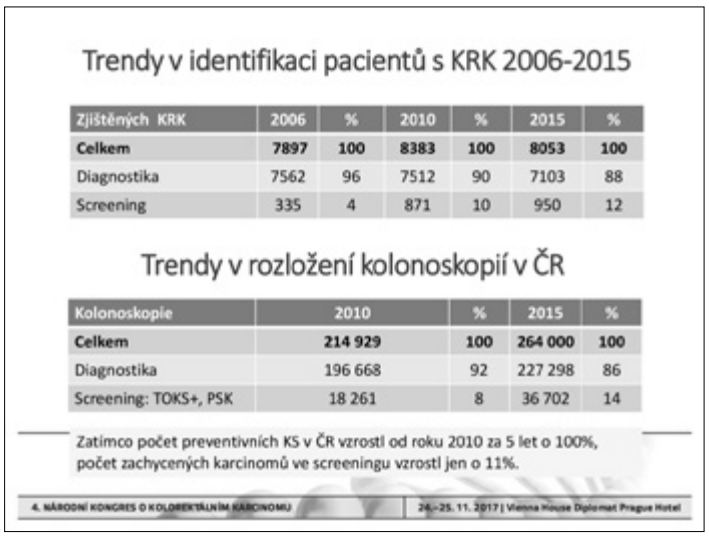
Literatura

1. www.svod.cz
2. Jellema P, van der Windt DA, Bruinvels DJ, Mallen CD, van Weyenberg SJ, Mulder CJ, de Vet HC. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2010;340:c1269. doi: 10.1136/bmj.c1269
3. Jensen H, Torring ML, Olesen F, Overgaard J, Fenger-Gron M, Vedsted P, Diagnostic intervals before and after implementation of cancer patient pathways – a GP survey and registry based comparison of three cohorts of cancer patients, BMC Cancer201515:308 https://doi.org/10.1186/s12885-015-1317-7
4. Stapley SA, Rubin GP, Alsina D, Shepherd EA, Rutter MD, Hamilton WT, Clinical features of bowel disease in patients aged less than 50 years in a primary care: a large case-control study. Brittish Journal of General Practice 2017; bjgp17x690425, DOI: 10.3399/bjgp17x690425
5. Král N, Seifert B, Spolupráce praktického lékaře a gastroenterologa ve screeningu kolorektálního karcinomu; čekací doba na kolonoskopii, Acta medicinae 2015;9, 19-21
6. Norgaard M., et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: A Danish nationwide cohort study. British Journal of Cancer, 2011;104(7):1202-1206
7. Elias SG, Kok L, de Wit NJ, Witteman BJ, Goedhard JG, Romberg-Camps MJ, Muris JW, Moons KG. Is there an added value of faecal calprotectin and haemoglobin in the diagnostic work-up for primary care patients suspected of significant colorectal cancer disease? A cross-sectional diagnostic study BMC Med 2016; 14(1):141
8. InTERCEPT, https://www.owlstonemedical.com/clinical-pipeline/intercept/acccessed September 11,2017

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Včasná diagnostika KRK

- je zásadní problém
- reflektuje odbornou úroveň poskytovatelů
- reflektuje úroveň organizace péče a mezioborovou spolupráci
- reflektuje kapacity
- reflektuje zdravotní gramotnost populace

Představuje výzvu pro všeobecné praktické lékaře i gastroenterology.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Mikroepidemiologie KRK v ordinaci VPL

Český praktický lékař má pravděpodobnost:

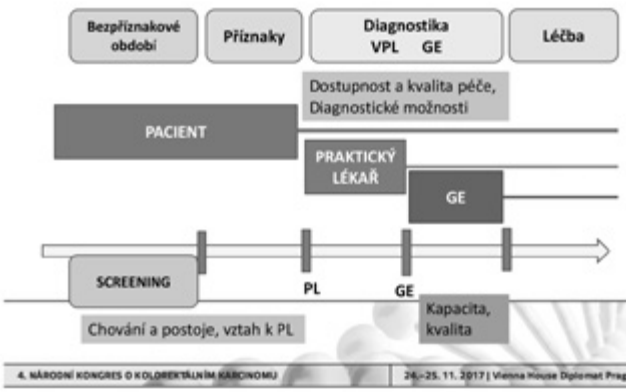
- během roku potkat 1-2 nové případy KRK
- během roku ztratit 1 pacienta na KRK
- během pěti let potkat 1 pacienta s KRK ve věku do 50 let
- během 25 let ztratit 1 pacienta s KRK mladšího 50 let

Praktický lékař má v průběhu roku zhruba do 10 000 konzultací, z nichž 5-10% řeší problematiku GI traktu.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kolorektální karcinom: časová osa



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Diagnostika KRK:
Zpoždění na straně pacienta

- **kognitivní:** neuvědomění si závažnosti symptomů
- **emocionální:** strach ze špatné diagnózy
- **behaviorální:** odpor ke kontaktu se zdravotním systémem

Forbes et al, Brit Jour of Cancer 2013

Simon et al, Cancer Epid Biomarkers and Prevention, 2010

Quaife et al, Brit Jour of Cancer 2014

Whitaker et al, Brit Jour of GP, 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Diagnostika KRK
Praktičtí lékaři

Klinické rozhodování praktických lékařů je založené na hodnocení rizik a konceptu alarmujících příznaků.

Winkens et al. BMJ 2002, Elstein et al, BMJ 2002

Pravděpodobnost roste s kombinací příznaků.

Jellema et al, BMJ 2010, Astin et al, BJGP 2011, Olde Bekkink et al, BJC 2010

Symptomy jsou časté, rakovina vzácná.....

„GUT FEELING".

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Koncept: alarmující příznaky
Co máme na mysli?

- Kterýkoli ze symptomů (hematurie, dysfagie, hemoptýza, krvácení z konečníku, hubnutí), který přiměje rozumného lékaře vyšetřovat až k dosažení diagnózy nebo uspokojivého vysvětlení.

- Příznak, který vyvolává obavu, že pacient by mohl mít závažné onemocnění a vyžaduje důkladné vyšetření.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Příznaky předcházející diagnózu rakoviny tlustého střeva a konečníku

(Národní audit diagnózy rakoviny GIT v primární péči 2010, NHS)

- Krvácení z konečníku
- Změny ve vyprazdňování stolice
- Problémy se defekací
- Břišní resistence
- Resistence při vyšetření per rectum
- Anémie
- Úbytek hmotnosti
- Bolesti břicha
- Nadýmání, meteorismus
- Nevolnost
- Návštěva akutní chirurgické/interní amb.
- Zácpa
- Nausea/zvracení
- Nechutenství
- Hemorhoidy
- Močové příznaky
- Dyspeptické příznaky
- Ascites
- Idiopatický střevní zánět

Pozn.

Prevalence alarmujících příznaků v obecné populaci (Rasmussen et al. Family Practice 2015)

Alarmující příznak	Přítomen v předchozích 4 týdnech	% (n=49706)	Kontakt s praktickým lékařem	%
Bolest břicha	9765	19.7	2659	27.8
Krvácení z konečníku	2285	4.6	758	33.8
Změna ve vyprazdňování stolice (frekvence, kvalita)	6466	13.1	1009	15.9
Úbytek váhy	1490	3.0	363	25.1
„Cítí se špatně"	7411	15.1	2065	28.3

Pozn.

Jaký podíl pacientů s kolorektálním karcinomem má alarmující příznaky?

Cross-sectional study of incident colorectal cancer patients using GP questionnaires (Jensen et al, BMC Cancer 2014)

Charakter příznaků	N	%
Alarmující	298	48.7
Závažné	127	20.8
Vágní	187	30.6

Pozn.

Konzultace pro GI příznaky ve všeobecné praxi

(Thompson et al, Gut 2000)

Zdravotní dokumentace byla sledována po dobu 6 měsíců u **3111 pacientů**, kteří u PL prezentovali GI příznak a byli vyšetřováni.

255 z nich, tj. 8.2%, měli příznaky z GI oblasti.

Stanovená diagnóza	Počet pacientů	% ze všech konzultací pro GI příznaky
Organický problém	100	39.2
Funkční problém	112	43.9
Nestanoveno	43	16.9

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Nástroj na hodnocení rizik KRK

(Hamilton et al. BJC 2005)

Constipation	Diarrhoea	Rectal bleeding	Loss of weight	Abdominal pain	Abdominal tenderness	Abnormal rectal exam	Haemoglobin ≥ 10-13g/dl	Haemoglobin < 10 g/dl	
0.4	0.9	2.4	1.2	1.1	1.1	1.5	0.97	2.3	PPV as a single symptom
0.8	1.1	2.4	3.0	1.5	1.7	2.6	1.2	2.6	Constipation
	1.5	3.4	3.1	1.9	2.4	11	2.2	2.9	Diarrhoea
		6.8	4.7	3.1	4.5	8.5	3.6	3.2	Rectal bleeding
			1.4	3.4	6.4	7.4	1.3	4.7	Loss of weight
				3.0	1.4	3.3	2.2	6.9	Abdominal pain
					1.7	5.8	2.7	>10	Abdominal tenderness

Highest risk patients are in red, moderate-high risk in orange and moderate risk in yellow.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Výskyt a úmrtnost na KRK podle věkových skupin v ČR

	0-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	> 50
Incidence	25	47	76	141	255	425	**7109**
Mortalita	0	0	4	16	47	96	**3593**

Zhruba **12% KRK** je odhaleno u osob ve věku do 50 let.
Úmrtnost na KRK u osob do 50 let představuje **4% zemřelých na KRK**.

V registru VPL budou během roku odhaleni 1-2 pacienti s KRK a 1 pacient zemře.

Pacienta s KRK ve věku do 50 let potká zhruba 1x za 5 let a během 25 let jeden takový pacient zemře.

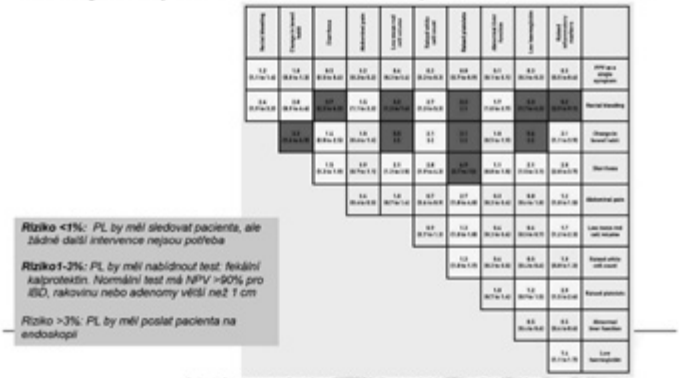
Zdroj: SVOD 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Diferenciální diagnostika GI příznaků u osob do 50 let věku

PPVs (95% CI) for colorectal cancer (CRC) or inflammatory bowel disease (IBD) in males and females aged 18–49 years for individual risk markers and for pairs of risk markers in combination.



Riziko <1%: *PL by měl sledovat pacienta, ale žádné další intervence nejsou potřeba*

Riziko 1-2%: *PL by měl nabídnout test: fekální kalprotektin. Normální test má NPV >90% pro IBD, rakovinu nebo adenomy větší než 1 cm*

Riziko >3%: PL by měl poslat pacienta na endoskopii

Sally A Stapley et al. Br J Gen Pract, 2017; doi:10.3399/bjgp17X690425

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna

Pozn.

Diagnostika KRK
Gastroenterologie

- kapacita
- priority
- kvalita a bezpečí

➢ **Čekací doby na screeningovou kolonoskopii**
2015: Průměrná čekací doba **64 dnů** (medián 52,50)

Král N., Seifert B., Acta med 2015: 168/180 center

➢ Vzhledem k rostoucím požadavkům na screeningovou kolonoskopii **je nutno optimalizovat odesílání**

➢ **Mezioborová spolupráce**

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Možnosti řešení kapacitních problémů české kolonoskopie

1. **Omezení screeningu** (např. věkové)
   pro českou populaci nevhodné
2. **Navýšení kapacit**
   - americké (FP) a britské (sestry) řešení: nepřijatelné
   - výchova nových gastroenterologů: zdlouhavý proces
   - zvýšení počtu center / na úkor kvality
3. **Optimalizace indikace**
   - u symptomatických pacientů (VPL)
   - u dispenzarizací (GE)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Optimalizace indikace ke kolonoskopii u symptomatických pacientů u VPL

- **Vyšetřujeme mnoho pacientů s nízkým rizikem**
- Celá generace praktických lékařů je vychovávána ve smyslu „Raději pošlete!" než k racionální indikaci.
- V praxi dominují funkční příznaky u mladší populace.
- Pozitivní diagnóza funkční poruchy je vnímána na hranici postupu lege artis.

Norgaard M., et al. Irritable bowel syndrome and risk of colorectal cancer: A Danish nationwide cohort study. British Journal of Cancer, 2011;104(7):1202-1206

ALE!!

- Nad 50 (45) let významně stoupá riziko nádoru, zvláště v ČR!
- Jak správně vybrat pacienty ke kolonoskopii?

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Laboratorní vyšetření, která mohou podpořit výběr pacientů event. určit priority pro odesílání ke kolonoskopii:

Testy	Senzitivita	Specificita	Komentář
Imunochemický FOBT * iFOBT cut-off = 20ug/g stolice	70-100 62*	70-100 89*	PPV 53%*, NPV 92%*
Fekální M2-pyruvát kinaza	87	63	PPV 32%, NPV 96%
Fekální Kalprotektin	86	40	PPV 22%, NPV 93%

Kombinace iFOBT a Kalprotektinu (nebo fekální M2-PK) představuje vhodný nástroj pro klinickou praxi ke stanovení priorit kolonoskopie.....Parente, EJGH, 2012, Elias BMC Med 2016

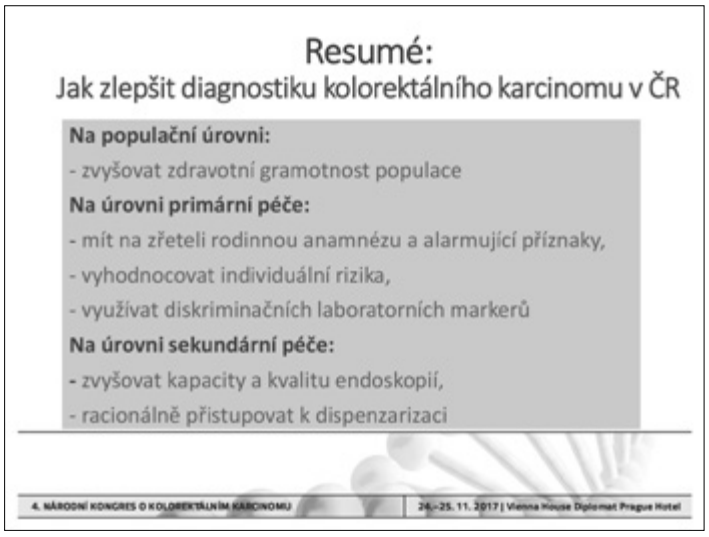
Tibble 2001,. Shastri 2008, Duffy et al, 2010, Parente et al, 2012

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Budoucnost diagnostiky KRK?
V současnosti: zvyšování počtu kolonoskopií, CT, MR .....limity?
- domácí digitální diagnostické technologie (měření markerů)
- PL = diagnostický uzel: POCT technologie, IT podpora v rozhodování
- biomarkery: FIT + kalprotektin (redukce zbytečných kolonoskopií o 30%)
Elias SG et al, BMC Med 2016
- proteinové biomarkery (budoucí), cirkulující TU buňky, microRNAs a DNA
- těkavé organické sloučeniny (VOCS) v POCT režimu InTERCEPT Trial, 2017
- umělá inteligence + big data
- modely kombinující rizika genomická a životního stylu
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Resumé:
Jak zlepšit diagnostiku kolorektálního karcinomu v ČR
Na populační úrovni:
- zvyšovat zdravotní gramotnost populace
Na úrovni primární péče:
- mít na zřeteli rodinnou anamnézu a alarmující příznaky,
- vyhodnocovat individuální rizika,
- využívat diskriminačních laboratorních markerů
Na úrovni sekundární péče:
- zvyšovat kapacity a kvalitu endoskopií,
- racionálně přistupovat k dispenzarizaci
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Endoskopická léčba v praxi

prof. MUDr. Marcela Kopáčová, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta UK
a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Take home message

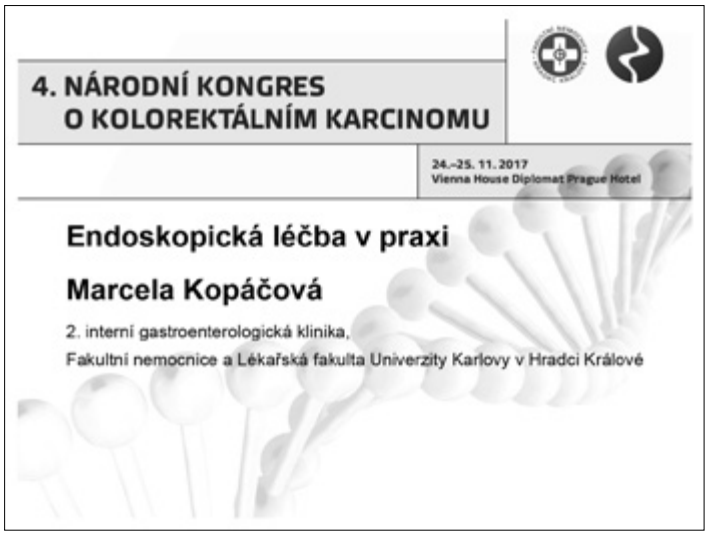
1. Profesní organizace musí definovat potřebnou kvalitu,organizovat a podporovat výuku
2. Ukazatele kvality musí být evidence based a musí zohledňovat reálné ekonomické možnosti
3. Začít s realistickým cílem (intubace céka 95 %, ADR 30 %)
4. Vyhodnocování ukazatelů kvality a pravidelné audity

Koloskopie je endoskopické vyšetření tračníku. Název pochází z řečtiny (colon – scopeo). První vyšetření bylo provedeno před 50 lety. Od té doby prožíváme obrovský rozvoj endoskopických technik a možností. V dnešní době pracujeme nejen se sofistikovanou technikou, ale řada požadavků je kladena i na kvalitu naší práce a způsob provedení endoskopického výkonu. Pankoloskopie s dosažením céka a v optimálním případě intubací terminálního ilea je nyní zlatým standardem vyšetření tračníku. Cílem koloskopie je dokonalá vizualizace celé sliznice tračníku. Zde hraje dominantní roli očista střeva – dělená příprava se stala již standardem, poslední dávka očistného přípravku musí být podána cca 4 hodiny před výkonem, aby bylo dokonale přehledné dno céka a ascendens. U nemocných, kde jsme pro špatnou přípravu neuspěli, volíme intenzifikovaný režim. Přípravu hodnotíme písmeny A až D (modifikovaná Bostonská škála), kde písmenem A označujeme vynikající přípravu s dokonale čistou sliznicí, písmenem B tekutinu v lumen, kterou lze bez problému odsát, nebo obsah, který lze opláchnout a odsát, písmenem C přípravu, při které není dokonalá vizualizace sliznice pro zbytky stolice a písmenem D kašovitou či formovanou stolici v lumen, pro kterou nelze vyšetření provést či dokončit. Screeningová koloskopie je prováděna pouze při přípravě A či B, při nedostatečné přípravě pacienta přeobjednáváme na novou screeningovou koloskopii. Jako samozřejmost dnes používáme velkokapacitní oplach, krouživým pohybem konce endoskopu obhlížíme celou plochu sliznice, snažíme se nahlédnout za řasy, využíváme symeticon či dimeticon. Názory na využití butylskopolaminu se různí (viz studie Corteho. de Browera a další), ale obecně se přikláníme k názoru, že u tračníku s výraznějšími spasmy jeho aplikace pomáhá při diagnostické i terapeutické koloskopii. Velkým přínosem je endoskopie ve vodní imerzi, zejména při zavádění endoskopu rektem a sigmatem (snižuje riziko loopingu, je komfortnější pro pacienta). Stejně tak CO2 insuflace umožňuje snazší provedení výkonu s menší analgosedací a s větším komfortem pro nemocného. Nezapomínejme na vyšetření análního kanálu a anokutánního přechodu. Po odběru biopsie z tumoru je nutno vzít nové klíšťky na další odběry histologie (část patologické tkáně může zůstat v kleštičkách a spojit se s dalším vzorkem). Pozor na zavádění endoskopu v ohbí tračníku („walking stick handle" fenomen), v oblasti ohybu střeva pomůže k dalšímu zavedení stahovat a odsávat. Při endoskopii zavádíme endoskop zlehka, nikdy neužíváme násilí. Pokud chceme dělat terapeutické výkony, musíme nejprve ovládat řešení jejich komplikací (stavění krvácení, klipování). Indikátory kvality endoskopie jsou dosažení céka (%) a adenoma (polyp) detection rate (optimálně při vysouvacím čase nad 6 min.) – poměr počtu pacientů, u kterých je zachycen adenom (polyp), vůči celkovému počtu koloskopií v procentech. Vysouvací čas se hodnotí od opuštění céka do vysunutí přístroje z rekta, stopky se zastavují při odběru biopsií a dalších případných výkonech. Parametrem kvality pracoviště je samozřejmě i procento komplikací při diagnostických a terapeutických výkonech. Dalším kriteriem je procento intervalových lézí. Důležitým momentem je výchova nových endoskopistů. Úroveň vyšetřujícího lékaře je podstatnou proměnnou v kvalitě výkonu a podmiňuje riziko intervalových karcinomů či nekompletních resekcí. Stejně tak rozpoznání pilovitých lézí je důležitým rizikovým faktorem vzhledem k jejich odlišnému biologickému chování. Zvládnutí resekčních technik včetně metody cold snare pro polypy velikosti 6-10 mm je dnes již rutinní záležitostí. Již standardem se staly některé technické noviny, jako virtuální chromoendoskopie či využití průhledného nástavce (cap assisted koloskopie). Další novinky, jako jsou nástavce typu EndoCuff, EndoVision, EndoRings, dále Third-eye retroscope, Third-eye panoramic device, G-eye balonková koloskopie či Full spectrum endoskopie jsou zatím ve stadiu klinických studií a na jejich rutinní využití musíme zatím počkat.

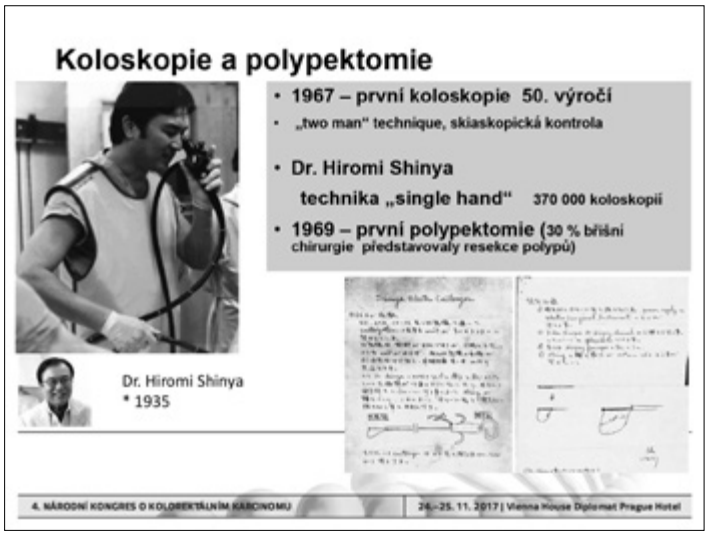
Dedikace: Podpořeno programem PROGRES Q40-15 (Karlovy Univerzity)

Literatura

1. Corte C et al. Hyoscine butylbromide administered at the cecum increases polyp detection: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Endoscopy 2012; 44(10): 917-922
2. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G et al. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-orientated research. Gastrointest Endosc 2009; 69: 620–625
3. Rembacken B et al. Quality in screening colonoscopy: Postition statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Endoscopy 2012; 44: 957-968
4. Waye JD, Rex DK, Williams CB, eds. Colonoscopy: principles and practice. 2nd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2009: 401-411
5. Tutticci N, Burgess NG, Pellise M, et al. Characterization and significance of protrusions in the mucosal defect after cold snare polypectomy. Gastrointest Endosc. 2015;82(3):523-528
6. Hewett DG, Rex D. Colonoscopy and diminutive polyps: hot or cold biopsy or snare? Do I send to pathology? Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2011;9:102-105
7. Meester RG, Doubeni CA et al. Variation in Adenoma Detection Rate and the Lifetime Benefits and Cost of Colorectal Cancer Screening: A Microsimulation Model. JAMA 2015; 313(23):2249-2258
8. Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. Gut 2015; 64:1257-67
9. Horiuchi A, Tanaka N. Improving quality measures in colonoscopy and its therapeutic intervention. WJG 2014; 20(36): 13027-13034



Pozn.



Pozn.

Pozn.

Nejlepší koloskopista?

- **1990**

ØDostane se nejrychleji do céka

ØOdstraní největší polyp

- **2000**

ØDostane se do céka bezpečně a bezbolestně

ØPozvolna a pozorně vytahuje endoskop obhlíží bedlivě co možná nejvíce slizničního povrchu, aby rozpoznal i drobné abnormality – ploché léze

ØČetnost záchytu adenomů (ADR)

ØEMR, ESD

Rex DK. Who is the best colonoscopist. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65:145-150

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Cíle endoskopie?

ØKoloskopie s odstraněním premaligní léze redukuje riziko karcinomu tračníku

ØVětšina lézí může být odstraněna endoskopicky

ØVysoká kvalita koloskopie může zlepšit kvalitu života, zachránit život

ØChromoendoskopie, endoskopie s nástavcem, CO2, vodní imerze

ØVyužití dostupných technik: cold snare polypektomie, konvenční polypektomie, EMR, ESD podle velikosti a charakteru léze

ØUmění vyřešit komplikace

Horiuchi A, Tanaka N. *WJG* 2014; 20(36): 13027-13034

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Koloskopie

ØCékum, intubace terminálního ilea, fotodokumentace

ØSnaha o dokonalou vizualizaci (příprava, velkokapacitní oplach, vysouvací čas, krouživý pohyb konce endoskopu, snaha nahlédnout za řasy, butylskopolamin, symeticon, dimeticon)

ØEndoskopie ve vodní imerzi, CO2 insuflace

ØRetroflexe v pravém tračníku

ØEndoskopie v modré vodní imerzi

Lee HS et. al. *Endoscopy* 2017; 49: 334-341
Lesne A et. al. *Endoscopy* 2017; 49: 765-775

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

Pozn.

Screeningová koloskopie

- ØNarůstá počet koloskopií celosvětově (USA 15 mil. za rok)
- ØTlak na zvyšování kvality, vysouvací čas, chromoendoskopie, komplikace
- ØTechnické inovace
- ØPočet endoskopistů, vybavení, erudice?
- ØHorní věková hranice pro screeningovou koloskopii?
- ØPro dispenzarizaci?

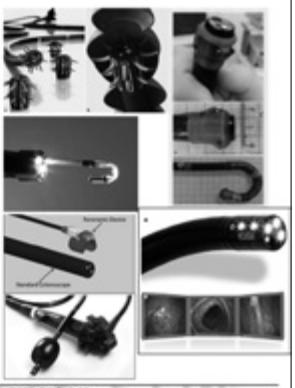
Zauber AG. et al. *Cancer* 2016; 122(16): 2479-2486

Pozn.

Technické novinky

- ØCap assisted koloskopie
- ØEndoCuff, EndoVision, EndoRings
- Ø3D printed cap with sideoptics

- ØDigitální chromoendoskopie
- ØNová generace endoskopů
  - Third-eye retroscope
  - Third-eye panoramic device
  - G-eye balonková koloskopie
  - Full spectrum endoskopie



Zippi M. *World J Clin Cases* 2017; 5(7):258-263
Dik VK. *WJG* 2014; 20(9):2200-11
Walter B, Hann A et. al. *Endoscopy* 2017; 49: 808-812

Pozn.

Koloskopie

§ Zlatý standard detekce kolorektálních neoplázií

§ 11,2% riziko intervalového pokročilého adenomu a 0,6% riziko intervalového karcinomu za 4 roky od koloskopie

§ intervalové CRC 3,4 – 9 % všech CRC

- Ø úroveň vyšetřujícího lékaře (detekce a kompletnost odstranění neoplázií)
- Ø odlišné biologické chování neoplázií

Fayad NF et al. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2015;25:169-82

Pozn.

Intervalový karcinom

- Ca diagnostikovaný po screeningové či dispenzární koloskopii bez nálezu karcinomu, v čase před doporučeným kontrolním vyšetřením
- FIT intervalový karcinom – FIT neg. vyšetření a za 1 rok pro enterorhagii koloskopicky diagnostikovaný karcinom rekta
- Koloskopický intervalový karcinom – v rámci FIT či koloskopického screeningu

Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature

Sanduleanu S et al. *Gut* 2015; 64:1257-67

Pozn.

Intervalový karcinom

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY | ORIGINAL REPORT

Association Between Colonoscopy and Colorectal Cancer Mortality in a US Cohort According to Site of Cancer and Colonoscopist Specialty

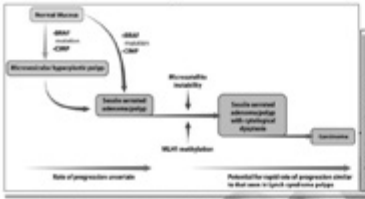
	Riziko úmrtí na CRC po koloskopii	
všechny CRC	0,63 (0,57 – 0,69)	(↓ 37%)
Distální tračník	0,33 (0,28 – 0,39)	(↓ 67%)
Proximální tračník	0,99 (0,86 – 1,14)	bez efektu

Baxter NN et al. *Ann Intern Med.* 2009;150:1-8
Baster NN et al. J Clin Oncol 2012;30: 2664-2669
Brenner H. et al. *BMJ* 2014; 348: g2467

Pozn.

Serrated léze

- Pilovité léze jsou ploché a nenápadné, často kryté hlenovou čepičkou
- Mají odlišné biologické chování
- V pravém tračníku více záleží na kvalitě střevní očisty
- Zkušenost a pečlivost endoskopisty

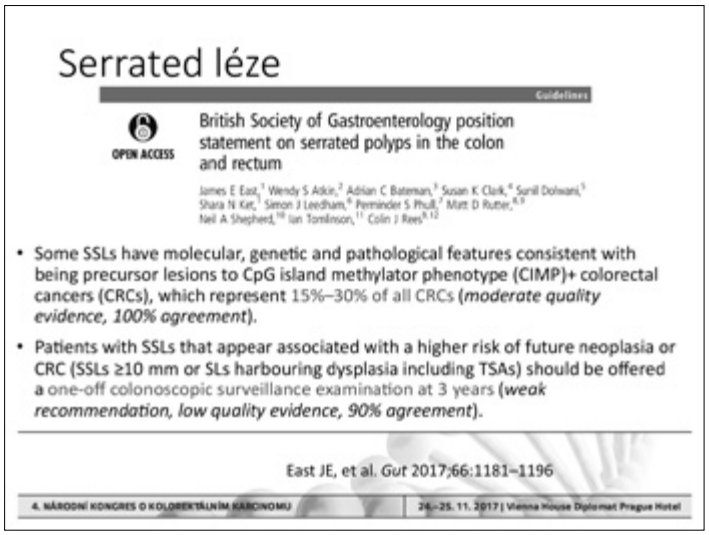


NIH Public Access
Author Manuscript

Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel

Pozn.

Serrated léze


Guidelines

OPEN ACCESS

British Society of Gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum

James E East,[1] Wendy S Atkin,[2] Adrian C Bateman,[3] Susan K Clark,[4] Sunil Dolwani,[5] Shara N Ket,[1] Simon J Leedham,[6] Perminder S Phull,[7] Matt D Rutter,[8,9] Neil A Shepherd,[10] Ian Tomlinson,[11] Colin J Rees[8,12]

- Some SSLs have molecular, genetic and pathological features consistent with being precursor lesions to CpG island methylator phenotype (CIMP)+ colorectal cancers (CRCs), which represent 15%–30% of all CRCs (*moderate quality evidence, 100% agreement*).
- Patients with SSLs that appear associated with a higher risk of future neoplasia or CRC (SSLs ≥10 mm or SLs harbouring dysplasia including TSAs) should be offered a one-off colonoscopic surveillance examination at 3 years (*weak recommendation, low quality evidence, 90% agreement*).

East JE, et al. Gut 2017;66:1181–1196

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Intervalový karcinom

ØČím vyšší ADR, tím méně intervalových karcinomů

ØVyšší ADR při screeningové koloskopii je spojen se sníženým doživotním rizikem CRC a úmrtí na CRC při stejné ceně vyšetření

ØInkompletní polypektomie je spojena s vyšším rizikem intervalového karcinomu

Corley DA. Et al. *N Engl J Med* 2014; 370(14):1298-1306
Meester RG et al. *JAMA* 2015; 313(23):2249-2258
Pabby A. et al. *Gastrointest Endosc 2005*; 61(3):385-91

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Technika odstraňování neoplázií

Ødiminutivní polyp 1-5 mm
Ømalý polyp 6-9 mm
Øpokročilý polyp >10 mm (vilózní složka či HGD)

§ polypy 1-3 mm snášet bioptickými kleštěmi
§ hot biopsy forceps nejsou vhodné pro riziko perforace a inkompletního odstranění polypu
§ cold snaring technique pro malé polypy - 80% všech polypektomií
§ suction pseudopolyp technique
§ velké léze EMR, ESD

Hewett DG, Rex D. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:102-105

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Malé polypy tračníku - AGA

Management of Diminutive Colon Polyps Based on Endoluminal Imaging

- Resect and discard or inspect and do not resect diminutive hyperplastic polyps?
- Při 90% negativní prediktivní hodnotě pro adenomy a 90% přesnosti v určení dispenzárního intervalu je možné neoplastické polypy (adenomy) odstranit bez histologického vyšetření a non-neoplastické (hyperplastické) polypy ponechat (40 – 60 % diminutivních polypů v rektu a sigmatu)
- Nezbytným předpokladem je potřebný trénink a akreditace endoskopistů, pravidelné audity, fotodokumentace, právní zabezpečení
- Jak hodnotit ADR ?

Lieberman D et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015;13:1860-66

Pozn.

Malé polypy tračníku

Management of Diminutive Colon Polyps Based on Endoluminal Imaging

Lokalizace diminutivního polypu ≤5 mm	Typ polypu	Doporučení
rektum/ sigmoideum	adenom	resekovat, ponechat
rektum/ sigmoideum	hyperplastický	ponechat
descendens, transversum, ascendens, cékum	všechny polypy bez varovných známek (centrální deprese)	resekovat, ponechat
Polypy ≥ 6 mm	všechny	resekovat, odeslat na patologii

Lieberman D et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015;13:1860-66

Pozn.

Cold snare technika

- Bělavá protruze v centru slizničního defektu po mukosektomii
- Asociována s polypy nad 6 mm
- Není céva ani reziduum polypu
- Jedná se o shrnutou submukózu (94 %) a muscularis mucosae (80 %)

Tutticci N et al. Gastrointest Endosc. 2015;82(3):523-528.

Pozn.

Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy (CME)

70 pacientů léčených warfarinem se 159 polypy velikosti do 1 cm

	Cold group	Conventional group	P
Immediate bleeding	5.7% (2/35)	23% (8/35)	.042
Hematochezia*	5.7% (2/35)	8.6% (3/35)	.500
Delayed bleeding*	0% (0/35)	14% (5/35)	.027
Total	11% (4/35)	46% (16/35)	.0015

Horiuchi, GI Endoscopy 2014

Metoda bezpečná i u antikoagulační léčby

Akutní i odložené krvácení

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Komplikace koloskopie

- Perforace
- Krvácení

- O pozdních komplikacích se často nedozvíme
- Infekce po koloskopii (zvýšení rizika 9,38x)

Hoff G, de Lange T et al. Patient-reported adverse events after colonoscopy in Norway. Endoscopy 2017; 49: 745-753

Lin JN, Wang ChB et al. Risk of infection following colonoscopy and sigmoideoscopy in symptomatic patients. Endoscopy 2017; 49: 754-764.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Krvácení a perforace

Perforace

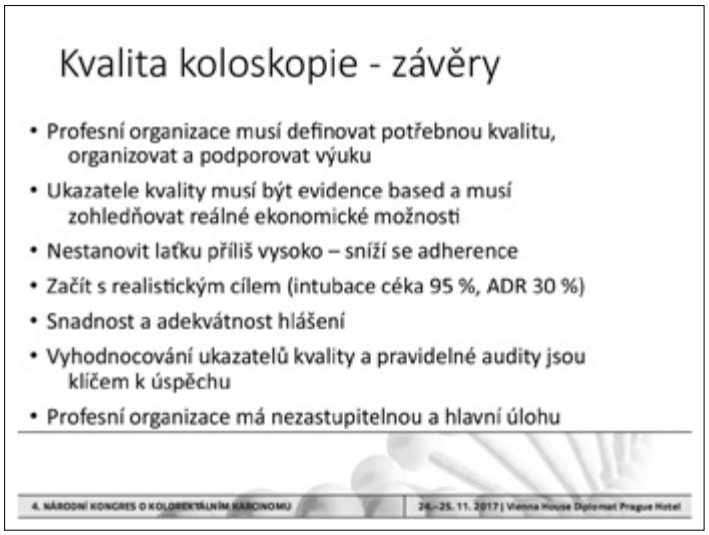
- screeningové koloskopie < 1:1000
- všechny koloskopie < 1:500
- letalita 5 %

Krvácení

- krvácení po polypektomii <1 %
- polypy >2 cm v P tračníku ≥10 %

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Kvalita koloskopie - závěry
• Profesní organizace musí definovat potřebnou kvalitu, organizovat a podporovat výuku
• Ukazatele kvality musí být evidence based a musí zohledňovat reálné ekonomické možnosti
• Nestanovit laťku příliš vysoko – sníží se adherence
• Začít s realistickým cílem (intubace céka 95 %, ADR 30 %)
• Snadnost a adekvátnost hlášení
• Vyhodnocování ukazatelů kvality a pravidelné audity jsou klíčem k úspěchu
• Profesní organizace má nezastupitelnou a hlavní úlohu
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Dispenzární péče

MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.
II. interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Interní oddělení, Oblastní nemocnice Jičín a.s.

Take home message

1. Základem endoskopické dispenzarizace vysokorizikových skupin je kvalitní koloskopie.

2. Pacienti po odstranění preneoplastické léze by měli být kontrolování v intervalu 3-10 let podle rizika daného velikostí, počtem a histologickým charakterem léze.

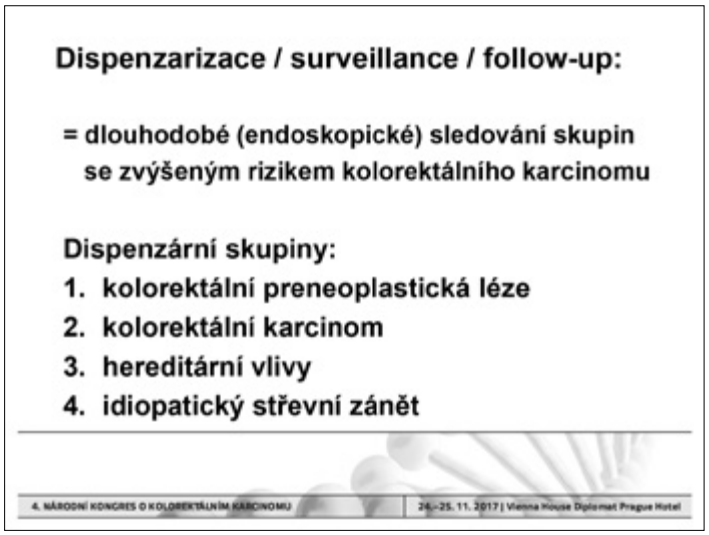
3. Pacienti po kurativním řešení kolorektálního karcinomu by měli být kontrolování v intervalu 1, 3 a 5 let, v závislosti na individuálním riziku a benefitu.

4. Pacienti s IBD postižením tračníku by měli být po 8 letech trvání nemoci kontrolováni v intervalu 1-5 let v závislosti na rozsahu a intenzitě zánětlivého postižení, přítomnosti stenózy nebo dysplázie, rodinné anamnéze a přítomnosti PSC.

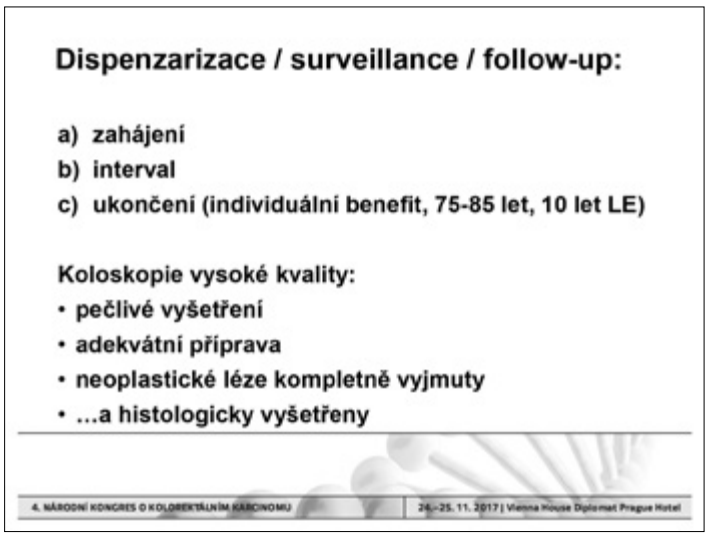
Literatura

1. Annese V. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. JCC 2013;7:982-1018.
2. Atkin WS. European guideline for quality assurance in colorectal cancer screening and surveillance. First edition. Colonoscopic surveillance following adenoma removal. Endoscopy 2012; 44:SE151.
3. Durno C. Recommendation on surveillance and management of biallelic mismatch repair deficiency (BMMRD) syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. Gastroenterology 2017;152:1605-1614.
4. East JE. British society of gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. Gut 2017;66:1181-1196.
5. Falt P. Doporučené postupy České gastroenterologické společnosti ČLS JEP pro diagnostickou a terapeutickou koloskopii. Gastroent Hepatol 2016;70(6):523-538.
6. Giardiello FM. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2014;109:1159-1179.
7. Hassan C. Post-polypectomy surveillance. ESGE guideline. Endoscopy 2013;45:842.
8. Jover R. Surveillance after colorectal polyp removal. Best Pract Res Clic Gastroenterol 2016;30:937-948.
9. Kahi ChJ. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. Gastrointest Endosc 2016;83:489-498.
10. Labianca R. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24:vi64-vi72.
11. Lieberman DA. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. Gastroenterology 2012;143:844-857.
12. Lynch PM. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2016;84:115-125.
13. Magro F. Third European evidence based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definition, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. JCC 2017:649-670.
14. Rex DK. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. Gastroenterology 2017;153:307-323.
15. Rex DK. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. Am J Gastroent 2012;107:1315-1329.
16. Suchánek, Š. Dispenzární koloskopie. In: Falt P. Koloskopie. Praha: Grada, ©2015, s. 36-42. ISBN 978-80-247-5284-6.
17. Syngal S. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-262.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Kolorektální preneoplastická léze 1/5

Hassan C. Endoscopy 2013;45:842.
Falt P. Gastroent Hepatol 2016;70:524.

Pozn.

Kolorektální preneoplastická léze 2/5

skupina	adenom	pilovitá léze	
nízké riziko	< 10 mm	< 10 mm	velikost
	1-2		počet
	tubulární		histologie
	nízký stupeň	bez	dysplázie
vysoké riziko	≥ 10 mm	≥ 10 mm	velikost
	≥ 3		počet
	vilózní		histologie
	vysoký stupeň	přítomná	dysplázie

kontrola po snesení léze ≥ 10 mm po částech za 3-6m

Hassan C. Endoscopy 2013;45:842. East JE. Gut 2017;66:1181. (BSG)
Falt P. Gastroent Hepatol 2016;70:524.

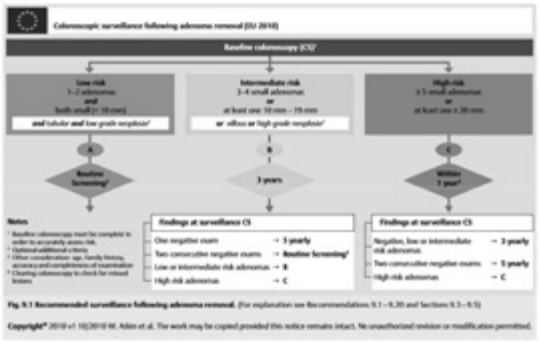
Pozn.

histologie	velikost (mm)	počet	lokalizace	interval (rok)
hyperplastický polyp	<10		rektosigma	**10**
	≤5	≤3	proximálně	**10**
		≥4	proximálně	**5**
	>5	≥1	proximálně	**5**
pilovitý polyp	<10	<3		**5**
	≥10	1		**3**
	<10	≥3		**3**
	≥10	≥2		**1-3**
+ dysplázie				**1-3**

Rex DK. Am J Gastroent 2012;107:1315.
Falt P. Gastroent Hepatol 2016;70:524.

Pozn.

Kolorektální preneoplastická léze 4/5



Atkin WS. Endoscopy 2012; 44:SE151.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kolorektální preneoplastická léze 5/5

Zvažovat polypózu:	počet:
adenomová	≥ 10
pilovitá	≥5 proximálně a ≥2 >10mm
	jakýkoliv proximálně a polypóza u příbuzného I.st.
	>20 v celém tračníku

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kolorektální karcinom 1/2

koloskopie	interval - kurat. operace
perioperační	před nebo za 3-6m po[1]
1. pooperační	1 rok[2]
2. pooperační	3 roky[2]
3. a další pooperační	5 let[2]
karcinom rekta[3]: sigmoideoskopie nebo EUS	á 3-6m po 2-3 roky (navíc k výše uvedenému)

[1] CT kolonografie nebo irigografie před operací
[2] event. dříve dle rizika a dokud trvá benefit
[3] vyjma TME

Kahi Ch.J. US MSTF CRC 2016.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Kolorektální karcinom 2/2

anamnéza, klin. vyšetření, CEA:
- á 3- 6M do 3 let á 6-12M do 5 let

CT hrudníku a břicha (CEUS):
- á 6-12M po 3 roky při zvýšeném riziku rekurence

Labianca R. ESMO guidelines. Ann Oncol 2013.

Pozn.

Hereditární vlivy

- rodinná anamnéza
- Lynchův syndrom
- BMMRD
- familiární adenomová polypóza
- syndrom pilovité polypózy
- hamartomové syndromy

Pozn.

Rodinná anamnéza

Příbuzný s CRC		zahájení (r)	interval (r)
I. stupně	do <50	40 (-10)	3-5
I. stupně	50-60	40	5
I. stupně	≥60	50	5
druhý I. st.		40 (-10)	3-5
druhý II. st.		50	5

Suchánek. In: Falt. Koloskopie 2015

Pozn.

Syndrome	Gene	Risk	Average age of diagnosis (years)
Sporadic cancer		4.8%	69
Lynch syndrome	*MLH1/MSH2*	M: 27–74% F: 22–61%	27-60
	MSH6	M: 22–69% F: 10–30% M/F: 12%	50-63
	PMS2	M: 20% F: 15%	47-66
Familial adenomatous polyposis (FAP)	*APC*	100%	38-41
Attenuated FAP	*APC*	69%	54-58
MUTYH-associated polyposis	*MUTYH*	43-100%	48-50
Juvenile polyposis	*SMAD4* *BMPR1A*	38-68%	34-44
Peutz-Jeghers syndrome	*STK11*	39%	42-46
Cowden syndrome	*PTEN*	9-16%	44-48
Serrated polyposis syndrome	Not known	->50%	48

Syngal S. ACG guideline. Am J Gastroenterol 2015.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Lynchův syndrom

- Amsterdam II, Revised Bethesda guidelines, prediktivní modely (PREMM, MMRPro,…)
- koloskopie á 1-2 roky od 20-25 let věku
- (o 2-5 let dříve než nejmladší postižený)
- transvaginální UZ a endometriální biopsie
- á 1 rok od 30-35 let do hysterektomie
- gastroskopie ve 30-35 letech + H.p. á 2-3 R
- moč a sed á 1 rok od 30-35 let

Syngal S. ACG guideline. Am J Gastroenterol 2015.
Giardiello F.M. US MSTF CRC. Am J Gastroenterol 2014.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Biallelic MMR deficiency syndrome

- dítě nebo mladý dospělý s projevy odpovídajícími Lynchovu syndromu nebo adenomové polypóze
- koloskopie á 1 rok od 6 let věku
- gastroskopie a kapslová enteroskopie á 1 rok od 8 let věku

…

Durno C. US MSTF CRC. Gasroenterology 2017.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Familiární adenomová polypóza

- **FAP/MAP/AFAP**
  rodinná anamnéza FAP, adenomy >10 kumulativně, případně méně + další rizika
- koloskopie **á 1 rok od 10-15 let**
  post-kolektomické sledování:
  rektum/ileální pouch á 1 R, ileostomie á 2 R
- gastroskopie vč. boční optiky **od 25-30 let**
  dále dle Spigelmanovy klasifikace (0,5-5 let)
- UZ štítné žlázy **á 1 rok**

Syngal S. ACG guideline. Am J Gastroenterol 2015.

Pozn.

Familiární adenomová polypóza

InSiGHT polyposis staging system - tračník	
stadium	popis
0	<20 polypů, všechny <5 mm
1	20-200 polypů, většina <5 mm, žádný >10 mm
2	200-500 polypů, <10 polypů >10 mm
3	500-1000 polypů nebo jakýkoliv počet jestliže je 10-50 polypů >10 mm a přístupných ke kompletní polypektomii
4	>1000 polypů a/nebo jakékoliv polypy splývavě roustoucí a nevhodné k jednoduché polypektomii; vysoký stupeň dysplázie; invazivní karcinom

Lynch PM et InSiGHT. Gastrointest Endosc 2016.

Pozn.

Familiární adenomová polypóza

InSiGHT polyposis staging system - tračník		
stadium	intervence	poznámky
A	koloskopie za 2 roky	biopsie na počátku k verifikaci histologie; výběrově polypektomie (není jasně indikováno)
B	koloskopie za 1 rok	lze zvažovat kolektomii, zvláště při vysokém počtu polypů
C	koloskopie za 1 rok, polypektomie preferována	odstranění velkých polypů nezbytné pokud je cílem oddálení kolektomie; alternativně zvážit kolektomii
D	koloskopie za 6-12 měsíců nebo zvaž kolektomii	odstranění velkého počtu velkých polypů obhajitelné pouze v případě jasných důvodů oddálení kolektomie
E	prokto/kolektomie jasně indikována během 3 měsíců a 1 roku	jakékoliv oddálení kolektomie musí být vysoce individualizováno a založeno na závažných okolnostech

Lynch PM et InSiGHT. Gastrointest Endosc 2016.

Pozn.

Familiární adenomová polypóza

InSiGHT polyposis staging system - rektum	
stadium	popis
0	<10 polypů, všechny <5 mm
1	10-25 polypů, většina <5 mm, žádný >10mm
2	10-25 polypů, některý >10 mm přístupný ke kompletnímu odstranění
3	>25 polypů přístupných ke kompletnímu odstranění nebo jakýkoliv neúplně odstraněný přisedlý polyp nebo jakákoliv známka vysokého stupně dysplázie i v případě kompletního odstranění
4	>25 polypů nepřístupných ke kompletnímu odstranění nebo jakýkoliv neúplně odstraněný přisedlý polyp s vysokým stupněm dysplázie; invazivní karcinom

Lynch PM et InSiGHT. Gastrointest Endosc 2016.

Pozn.

Familiární adenomová polypóza

InSiGHT polyposis staging system - rektum		
stadium	intervence	poznámky
A	dolní endoskopie za 1 rok	
B	odstranění polypů; dolní endoskopie za 1 rok	chemoprevence ke zvážení
C	dolní endoskopie za 6 měsíců; polypektomie preferována	odstranění velkých polypů jasně nezbytné; chemoprevence cenná
D	dolní endoskopie za 3-6 měsíců; zvažte proktektomii	velké polypy musejí být odstraněny; vhodný druhý názor na management polypů
E	proktektomie/revize pouche +/- ileostomie jasně indikována během 3 měsíců	jakékoliv oddálení operace musí být vysoce individualizováno a založeno na závažných okolnostech

Lynch PM et InSiGHT. Gastrointest Endosc 2016.

Pozn.

Syndrom pilovité polypózy

- **koloskopie á 1-3 roky s polypektomií >5mm**
- **kolektomie s ileorektální anastomózou**

Hamartomové syndromy

- Peutz-Jeghers syndrom (PJS)
- Syndrom juvenilní polypózy (JPS)
- Cowdenův syndrom (PTEN)
- **surveillance tračníku doporučena (1-3 roky)**

Syngal S. ACG guideline. Am J Gastroenterol 2015.

Pozn.

Idiopatický střevní zánět 1/2

- vyšetření v remisi
- chromoendoskopie + cílené biopsie

- zahájení po 8 letech trvání:
  - ✓příznaků kolitidy
    nebo
  - ✓dg. primární sklerozující cholangoitidy (PSC)

ECCO guideline/consensus. Annese V. JCC 2013. Magro F. JCC 2017.
http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/interventions-investigational/colorectal-carcinoma-surveillance

Pozn.

Idiopatický střevní zánět 2/2

riziko		interval (rok)
vysoké	• stenóza nebo dysplázie v posledních 5 letech • PSC (včetně stavu po OLTx) • extenzivní kolitida s vysoce aktivním zánětem • příbuzný prvního stupně s CRC do 50 let věku	1
střední	• extenzivní kolitida s mírným/středně aktivním zánětem • pozánětlivé polypy • příbuzný prvního stupně s CRC nad 50 let	2-3
nízké	• kolitida postihující méně než 50 % povrchu • ileální pouch	5
velmi nízké	• izolovaná proktitida • Crohnova choroba v jednom segmentu tračníku	-

ECCO guideline/consensus. Annese V. JCC 2013. Magro F. JCC 2017.
http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/interventions-investigational/colorectal-carcinoma-surveillance

Pozn.

Závěry:

Dispenzární koloskopie
- zacílení na osoby s největším profitem
- vysoká kvalita (příprava, provedení)
- minimální frekvence nutná k ochraně před CRC
- efektivita systému
- individuální doporučení endoskopisty

Jover R. Best Pract Res Clic Gastroenterol 2016;30:937-948

Pozn.

Liver resection – current aspects

Prof. Dr. Güralp O. Ceyhan
Chirurgische Klinik, Klinikum rechts der Isar,
Technische Universität München, Mnichov, Německo

Poznámky

Limity resekcí pro jaterní metastázy kolorektálního karcinomu

prof. MUDr. Vladislav Třeška, DrSc.
Přednosta Chirurgické kliniky LFUK a FN v Plzni

Take home message

1. V současnosti došlo k významnému posunu limitů jaterních resekcí u nemocných s JMKRK. Hlavním důvodem je úzká indikační, léčebná a dispenzární péče o nemocné s JMKRK v multioborovém týmu.

2. Včasná diagnostika, správný léčebný postup, kde resekce jater je stále zlatým standardem léčby a důsledná dispenzární péče jsou důležitými faktory dlouhodobého přežívání nemocných s JMKRK.

Resekce jaterních metastáz kolorektálního karcinomu (JMKRK) je definována radikalitou výkonu na játrech u nemocného v celkově dobrém stavu, kterému chirurgický výkon přinese z dlouhodobého pohledu jednoznačný profit. Dnes je hlavním kritériem resekability celkový stav nemocného, jeho životní prognóza, kvalita života, zachování dostatečného zbytkového objemu jater – tzv." future liver remnant volume" (FLRV) při dobré funkci jaterního parenchymu. Za radikální (R0) resekci pak v současnosti považujeme lem zdravé jaterní tkáně kolem JMKRK, který je >1 mm. Velmi důležitými ukazateli dlouhodobých výsledků léčby JMKRK jsou tzv. negativní prognostické faktory. K takovým faktorům patří předoperační hladina CEA (> 200 ng/ml), velikost (největší metastáza) a počet JMKRK, přítomnost mimojaterních metastáz, přítomnost metastáz v lymfatických uzlinách u primárního nádoru, pozitivní lymfatické uzliny v jaterním hilu a synchronní JMKRK (1, 2). K dalším negativním prognostickým faktorům patří nutnost krevních transfuzí v perioperačním období, vznik pooperační infekce snižující protinádorovou imunitu, špatná odpověď na neoadjuvantní onkologickou léčbu dle RECIST kritérií. K novějším prognostickým ukazatelům patří tzv. tumor infiltrující leukocyty (TIL) v histopatologickém obraze, NLR (poměr neutrofily: lymfocyty), KRAS, NRAS, BRAF mutace a dále vysoké hladiny telomerázy, thymidylát syntázy, faktoru p53, Ki-67 a přítomnost cirkulujících nádorových buněk (3). Výše uvedené prognostické faktory jsou důležité pro správné nastavení perioperační onkologické léčby a dispenzarizaci nemocných po jaterních resekcích. Nejsou však kontraindikací jaterní resekce jako takové.

Pro přesnou předoperační indikační rozvahu je zásadně nutná přesná diagnostika. V multioborovém týmu má dnes nezastupitelné postavení rentgenolog, specializující se na problematiku nádorů jater. V takovém případě má předoperační ultrasonografie, často s využitím intravenózní aplikace kontrastní látky (contrast enhanced ultrasonography – CEUS) vysokou senzitivitu podobnou multidetektorové výpočetní tomografii – MDCT – (63-97%, resp. 75 – 96%). MDCT s aplikací kontrastní látky zobrazuje JMKRK jako hypovaskulární léze v portální fázi. Magnetická rezonance (MRI) opět s aplikací kontrastní látky dokáže zobrazit léze o průměru < 1 cm (senzitivita 80 – 97%), nicméně na úkor specificity (4). Hybridní metody jako PET CT, nebo PET MRI (pozitronová emisní výpočetní tomografie – magnetická resonance) jsou metody důležité pro detekci mimojaterních metastáz se senzitivitou 94 – 98%.

Význam neoadjuvantní onkologické léčby je nesporný u potenciálně resekabilních JMKRK v rámci redukce tumorózní masy až do míry její resekability. Jako linie první volby se využívá kombinace 5 – fluorouracilu, leukovorinu a oxaliplatiny (FOLFOX). Linií druhé volby je pak kombinace s irinotecanem (FOLFIRI). Intenzivnější kombinací je FOLFOXIRI, která má sice vyšší úspěšnost v sekundární resekabilitě JMKRK, nicméně je zatížena také vyšším procentem toxicity v porovnání s např. FOLFIRI. Recentní studie prokázaly významný efekt kombinace cytotoxické a biologické léčby na snížení toxicity a zvýšení sekundární resekability JMKRK (4). K dalším metodám, které lze využít nejen v primárné léčbě u neresekovatelných JMKRK, tak i jako metod redukčních patří transarteriální chemoembolizace (TACE), nebo transarteriální radioembolizace (TARE), nebo cílená chemoterapie cestou a. hepatica (HAI). TACE využívá směsi Lipiodolu s irinotecanem. Na obdobném principu pracuje i TARE, které využívá místní působení Yttria -90 po embolizaci JMKRK. U HAI využívá rychlého vychytávání Floxuridinu v JMKRK, kde se metabolizuje na fluorouracil, dalším chemoterapeutikem v lokální aplikaci je oxaliplatina. Výše uvedenými postupy lze dosáhnout zvýšení sekundární resekability JMKRK až o 30%.

V současné době je předmětem odborných diskuzí použití neoadjuvantní onkologické léčby u primárně resekabilních JMKRK. Na jedné straně existují studie podporující neoadjuvantní onkologickou léčbu před jaterní resekcí (5), na straně druhé některé práce hovoří o sporném významu předoperační onkologické léčby. Evropská expertní skupina pro léčbu jaterních metastáz kolorektálního karcinomu doporučuje perioperační onkologickou terapii, tj. využití jak neoadjuvantní, tak adjuvantní onokologické léčby ve spojení s radikální resekcí JMKRK. Určitým ukazatelem obecné dlouhodobé prognózy nemocného je biologická aktivita JMKRK. U 5-15% nemocných dochází k progresi JMKRK i při neoadjuvantní onkologické léčbě, což je špatným prognostickým ukazatelem. Nicméně i u takových nemocných má být provedena radikální resekce jater, která má potenciál prodloužit nemocnému život (6). Pokud využijeme neoadjuvantní onkologickou léčbu v určitých specifických případech, pak z hlediska minimalizace pooperační morbidity a mortality by tato léčba neměla přesáhnout šest cyklů. Každým dalším cyklem navíc se zvyšuje morbidita, mortalita nemocných po resekcích jater v důsledku poškození jaterního parenchymu chemoterapií. Typickými příklady je steatohepatitída (žlutá játra) po léčbě irinotecanem a tzv. modrá játra (sinusoidální obstrukce) po léčbě oxaliplatinou. Rovněž léčba inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru by měla být vysazena přibližně 4 týdny před jaterní resekcí z hlediska snížení rizika operačních komplikací z důvodů poškozené regenerace jaterní tkáně.

Z hlediska rozsahu jaterních resekcí jsou obecně preferovány výkony šetřící jaterní parenchym. Důvodem je předpoklad recidívy JMKRK a následných reresekcí, či termoablační léčby. Nicméně zastánci větších anatomických resekcí (nad 3 jaterní segmenty) argumentují možnou přítomností mikrometastáz v jaterním parenchymu kolem hlavních metastatických ložisek. Pokud tuto možnost připustíme, pak nepochybně perioperační onkologická léčba by měla hrát důležitou roli v multimodální léčbě. Opět zde platí nezastupitelná úloha multidisciplinárního týmu, který by měl určit terapii „šitou na míru" pro daného pacienta.

V absolutní většině případů následují resekce synchronních JMKRK v druhé době po resekci primárního KRK. Jednodobé resekce JMKRK s primárním nádorem jsou dobře možné bez zvýšení pooperační morbidity u nemocných, u kterých je jeden výkon jednoduchý, snadno proveditelný. Pokud postižení jaterního parenchymu metastatickým procesem je natolik rozsáhlé, ale resekabilní, pak bychom měli využít metodu „liver first", tj. resekovat nejprve JMKRK a ve druhé době primární kolorektální karcinom. Důvodem je případná komplikace po primární resekci kolorektálního karcinomu, která by oddálila jaterní výkon z časového hlediska natolik, že JMKRK by se staly neresekabilními. „Liver first" resekce se také používají u nemocných s karcinomem rekta s uzlinovými metastázami, kde je nutná neoadjuvantní chemoradioterapie, která u některých nemocných při primárním řešení karcinomu rekta by mohla vést k progresi a neresekabilitě JMKRK (7).

Pro chirurga je z hlediska klinické praxe zásadní rozhodnutí, zda operovat resekabilní JMKRK při přítomnosti mimojaterního nádoru. V současnosti platí, že pokud jsou JMKRK a mimojaterní nádor (např. plicní, uzliny první etáže v hepatoduodenálním ligamentu, implantační peritoneální metastázy) radikálně odstranitelné s výjimkou pozitivních uzlin kolem truncus coeliacus a aorty, má resekce jater jednoznačný smysl (8). Pětileté přežívání u nemocných s resekabilními plicními metastázami je 36 – 49%, s resekabilními peritoneálními metastázami 15-30% a pozitivními uzlinami hepatoduodenálního ligamenta 18 – 25%. Musíme však počítat s vysokým procentem recidív u těchto nemocných, jejichž výskyt se pohybuje v rozmezí 84-95%, z nichž však řada je opět chirurgicky odstranitelných.

Jednou z hlavních příčin primární neresekability JMKRK je nedostatečný zbytkový objem jater – tzv. future liver remnant volume (FLRV). V současnosti máme několik možností, jak zvýšit FLRV. Jedná se o onkologickou léčbu s cílem snížení objemu JMKRK tak, aby byla možná radikální resekce – tzv. „downsizing" metoda. K dalším postupům patří dvojdobá resekce jater, embolizace, nebo podvaz větve portální žíly na straně nádoru (PVE, PVL). Problémem těchto metod je progrese JMKRK v jaterním parenchymu v době nutné pro růst FLRV, která se pohybuje v rozmezí 4-8 týdnů. Abychom minimalizovali toto riziko, je navržena řada postupů, které mohou zabránit progresi JMKRK, jako jsou PVE s kombinací TACE, TARE, a nebo zrychlují růst FLRV a zkracují tak významně interval nutný k resekci jater – PVE s aplikací autologních mezenchymových kmenových buněk (MSC), metodu „Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy" (ALPPS).

Obecným cílem těchto metod je zvětšení objemu jaterní tkáně, který zůstane po resekci JMKRK a bude dostatečný pro udržení jaterních funkcí. U nemocných s normální jaterní tkání se za dostatečný FLRV považuje objem > 25-30%, u nemocných s poškozeným jaterním parenchymem pak > 40%. U těchto nemocných je důležité kromě stanovení FLRV zjistit rovněž funkci jaterní tkáně pomocí funkčních testů (9).

Technika dvojdobé resekce jater je indikována u nemocných s bilobárním postižením JMKRK, kde FLRV je nedostatečný. V první době provedeme odstranění nádoru z jednoho (nejčastěji levého) laloku jater a ve druhé době po regeneraci zbylého laloku jater (obvykle po 4 -8 týdnech) provedeme odstranění druhostranného jaterního laloku. Mortalita dvojdobé resekce jater je nízká (1-2%) a je plně srovnatelná s jednodobými resekcemi. Nevýhodou této metody je poměrně dlouhý interval optimálního nárůstu FLRV, kde je nebezpečí dalšího nárůstu nejen jaterních, ale i mimojaterních metastáz. Dalším problémem je vznik poměrně pevných adhezí po prvním výkonu, které komplikují sekundární výkon. Nicméně dlouhodobé onkologické výsledky této metody jsou velmi dobré a pětileté přežití se pohybuje nad 40%. Otázkou zůstává význam onkologické léčby v intervalu mezi operacemi, jejíž role není v recentní literatuře zatím jednoznačná. Pokud je onkologická léčba indikována, pak je dobře volit krátký cyklus, který nepoškozuje regeneraci jaterního parenchymu. Selhání dvojdobé resekce jater z hlediska dostatečného nárůstu FLRV je popisováno u 35% nemocných. Za rizikové prognostické faktory selhání dvojdobé resekce jsou považovány: počet JMKRK v FLRV ≥ 3, věk ≥ 70 let, progrese malignity během onkologické léčby mezi oběma etapami, předoperační hladina karcinoembryonálního antigenu ≥ 30ng/ml, průměr největší JMKRK ≥ 40 mm, počet cyklů onkologické předoperační léčby ≥ 12.

Metody PVE (PVL) zvyšují FLRV o 8 -27% u 72 – 80% nemocných v intervalu 4-6 týdnů (10). Jde o bezpečné metody, kde dlouhodobé výsledky jsou srovnatelné s výsledky primárních resekcí jater. Hypertrofie jater může být pomalejší u nemocných vyššího věku, dále u diabetiků, malnutrice, infekce a poškození jaterní tkáně zevní noxou. Poměrně dlouhý interval hypertrofie jater po PVE může být příčinou zvětšení objemu jaterních, nebo nárůstu mimojaterních metastáz. Nedořešenou otázkou zůstává využití perioperační onkologické léčby současně s PVE, PVL na regeneraci jater a dlouhodobé výsledky následné resekce jater.

Z důvodu poměrně pomalého nárůstu FLRV po PVE (PVL) s nebezpečím progrese JMKRK se hledají další, novější metody, jako jsou ALPPS nebo PVE s aplikací SC, ke zkrácení intervalu nutného k hypertrofii FLRV.

ALPPS je metoda, která znamenala velký historický průlom v jaterní chirurgii nemocných s primárními nebo sekundárními nádory jater, kde FLRV je nedostačující (11,12). Metoda využívá dvouetapového výkonu s maximálním zkrácením časového intervalu mezi oběma výkony, což je podstatné k zabránění růstu nádoru v játrech a vytvoření pevných pooperačních srůstů v oblasti jater. Používá se zároveň u nemocných, kde PVE, PVL selhala jako tzv. „rescue" terapie. Prvním výkonem je podvaz pravé větve portální žíly společně s větvemi pro segmenty 4A and 4B s ponecháním zásobení jater arteriální krví a in situ rozdělení jaterního parenchymu mezi laterálními a mediálními sektory levého laloku jater. Druhým výkonem je pak podvaz a přerušení pravé jaterní tepny a žlučovodu a odstranění pravé strany jater s nádorem. Tato metoda je v současnosti dále modifikována na tzv. mini-ALPPS metodu užitím laparoskopické techniky s PVE na straně JMKRK. Recentní studie popisují nárůst FLRV o 40 – 80% v intervalu 6-9 dní po první fázi výkonu, nebo až 22% každodenní nárůst FLRV v porovnání se zhruba 3% nárůstem po PVE. Trvajícím problémem této metody je stále vysoká morbidita (kolem 35%) a mortalita (kolem 8%) v porovnání s ostatními výkony indikovaných pro nárůst FLRV. Za rizikové faktory pooperačních komplikací jsou považovány: věk, operační čas první fáze ≥ 5 hod, krevní transfuze. Jedno- a dvouleté přežívání nemocných je 59 a 41%, bezpříznakové přežívání je ve stejných intervalech 88 a 74%.

Metoda PVE s aplikací mezenchymových autologních kmenových buněk (MSC) se snaží zvýšit a zrychlit regenerační kapacitu jaterního parenchymu a zkrátit tak interval nutný pro nárůst FLRV po PVE (13). Podstatou metody je PVE na straně nádoru, odběr MSC z kostní dřeně nebo z krve pomocí leukaferézy s následnou jejich aplikací do druhostranné větve portální žíly. MSC zvyšují rychlost regenerace jaterního parenchymu především parakrinními mechanismy sekrecí cytokinů a růstových faktorů stimulující růst a diferenciaci hepatocytů, cholangiocytů a dalších buněk. V porovnání se samotnou PVE má tato metoda lepší výsledky co do rychlosti nárůstu FLRV, která se tak zkracuje na 2-3 týdny (9, 10). Velkou výhodou metody oproti ALPPS je nulová mortalita a minimální morbidita nemocných. V souvislosti s kombinací PVE a aplikací MSC zůstává nedořešený problém možného nebezpečí proliferace nedetekovatelných mikrometastáz nejen v játrech, ale i organizmu související s oběma metodami, které stimulují proliferaci a růst. Jedno- a dvouleté přežívání nemocných se pohybuje kolem 75, resp. 50% a bezpříznakové období ve stejných intervalech kolem 65, resp. 30 %.

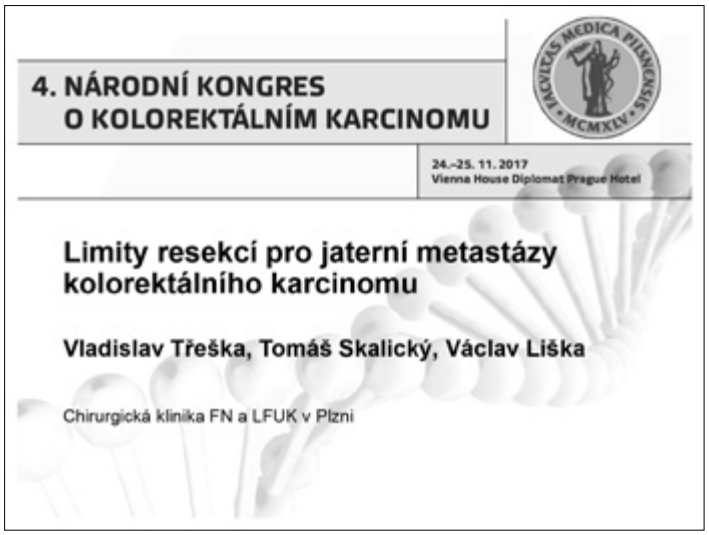
V poslední době byla diskutována i možnost transplantace jater (14) u neresekovatelných JMKRK. Tato metoda je využívána jen u přísně selektovaných nemocných s JMKRK bez přítomnoisti mimojaterních metastáz. Dosavadní výsledky dosahují podstatně horších výsledků než resekční léčba. V současnosti proto probíhají studie (SECA-II, TRANSMET,RAPID) s přísně selektivními kritérii pro zařazení nemocných s JMKRK k transplantaci jater, jejichž výsledky se očekávají v následujících 5 letech. Problémem zůstává obecně nedostatečný počet jaterních štěpů k transplantaci, v tomto případě zatím víceméně pro klinický experiment.

K paliativním výkonům patří termoablační metody (radiofrekvenční ablace – RFA, mikrovlnná ablace – MWA, nebo ireversibilní elektroporace – NanoKnife), které jsou využívány tam, kde nelze z různých důvodů provést jaterní resekci (15). Termoablační metody jsou rovněž součástí jaterních resekcí, ať už při vytvoření linie řezu pomocí koagulační nekrózy, nebo v rámci kombinovaných výkonů u vícečetných JMKRK, kde se část metastáz resekuje a zbylé pak jsou ošetřeny termokoagulací. K nejčastěji užívaných termoablačním metodám patří RFA a MWA. Obecně mají horší dlouhodobé přežívání a časnější recidivu JMKRK především tam, kde je JMKRK lokalizována u větší cévy, kde krevní proud vede k ochlazování termického efektu (tzv. „heat sink effect") a tudíž horší ablaci příslušné JMKRK. Horší výsledky jsou rovněž u JMKRK lokalizovaných na povrchu jater (nebezpečí disseminace a implantace nádorových buněk na peritoneu) a u JMKRK větších 3 cm.

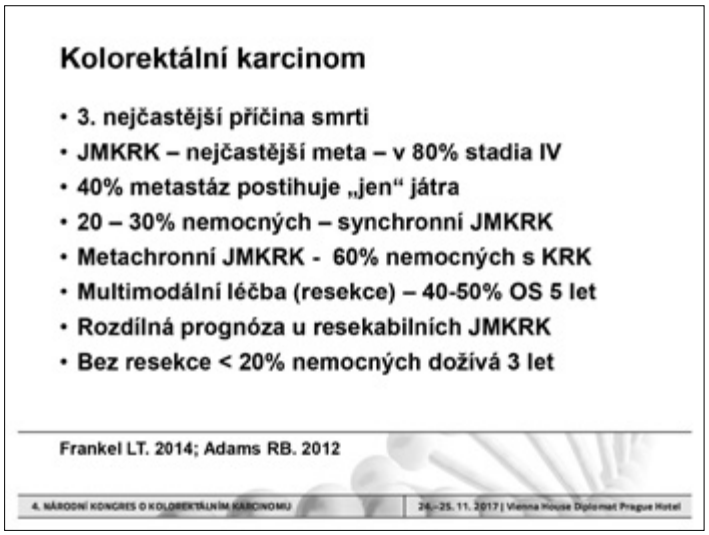
Přibližně u 2/3 nemocných, u kterých se primárně podaří odstranit JMKRK dojde v různém časovém intervalu po operaci k recidívě JMKRK, nejčastěji v prvních 2 letech po operaci jater. Recidíva je vázána jen na jaterní tkáň u 25% nemocných. Opakované resekce jsou bezpečné a jejich dlouhodobé výsledky se blíží výsledkům primárních resekcí jater. Tam, kde nelze provést další resekční výkon, je často možné využít termoablační metody k destrukci JMKRK. 5-leté přežívání nemocných po opakovaných výkonech se pohybuje mezi 40-50%. Uvádí se, že čím časnější recidiva, tím horší dlouhodobé přežívání nemocných po dalším výkonu na játrech.

Literatura

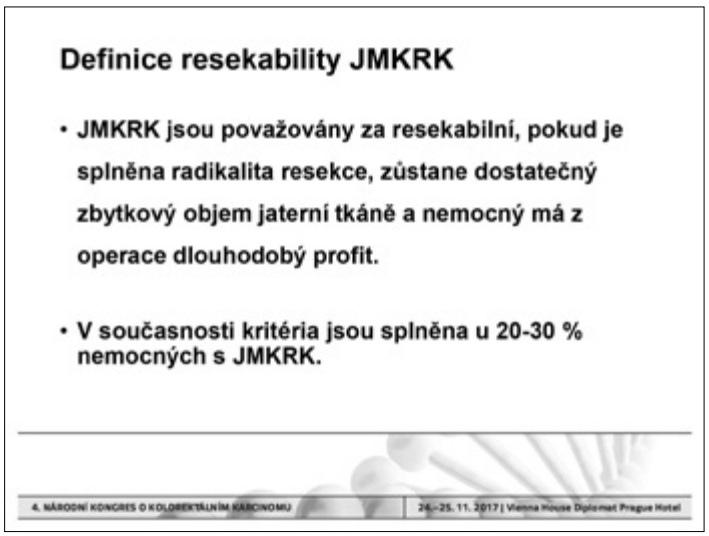
1. Pereira AA, Rego JF, Morris V, Overman MJ, Eng C, Garrett CR, Boutin AT, Ferrarotto R, Lee M, Jiang ZQ, Hoff PM, Vauthey JN, Vilar E, Maru D, Kopetz S3. Association between KRAS mutation and lung metastasis in advanced colorectal cancer.Br J Cancer. 2015,112:424-8.
2. Brudvik KW1, Kopetz SE2, Li L3, Conrad C1, Aloia TA1, Vauthey JN1. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. Br J Surg. 2015;102:1175-83.
3. Sofue K, Tsurusaki M, Murakami T, Onoe S, Tokue H, Shibamoto K, Arai Y, Sugimura K. Does Gadoxetic acid-enhanced 3.0T MRI in addition to 64-detector-row contrast-enhanced CT provide better diagnostic performance and change the therapeutic strategy for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases? Eur Radiol. 2014;24:2532-9.
4. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, Ijzermans J, Hubert C, Ruers T, Capussotti L, Ouellet JF, Laurent C, Cugat E, Colombo PE, Milicevic M. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? Ann Surg. 2010;252:774-87
5. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet. 2008; 22;371:1007-16.
6. Nagayama S, Hasegawa S, Hida K, Kawada K, Hatano E, Nakamura K, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Matsuo T, Zaima M, Kanazawa A, Terajima H, Tada M, Adachi Y, Nishitai R, Manaka D, Yoshimura T, Doi K, Horimatsu T, Mitsuyoshi A, Yoshimura K, Niimi M, Matsumoto S, Sakai Y, Uemoto S. Multi-institutional phase II study on the feasibility of liver resection following preoperative mFOLFOX6 therapy for resectable liver metastases from colorectal cancers. Int J Clin Oncol. 2017;22:316-323
7. Pudil J, Batko S, Menclová K, Bláha M, Ryska M. „Liver first" přístup v léčbě synchronních jaterních metastáz kolorektálního karcinomu. Rozhl Chir. 2015; 94:522-5.
8. Imai K, Castro Benitez C, Allard MA, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H, Adam R. Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. J Surg Oncol. 2017;115:488-496
9. Treska V. Methods to Increase Future Liver Remnant Volume in Patients with Primarily Unresectable Colorectal Liver Metastases: Current State and Future Perspectives. Anticancer Res. 2016; 36: 2065-2072
10. Ironside N, Bell R, Bartlett A, McCall J, Powell J, Pandanaboyana S. Systematic review of perioperative and survival outcomes of liver resections with and without preoperative portal vein embolization for colorectal metastases. HPB (Oxford). 2017;19:559-566
11. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, Baumgart J, Croome K, Hernandez-Alejandro R, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. World J Surg. 2014 38:1510-9.
12. Tschuor Ch, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Clariá RS, de Santibañes E, Hernandez-Alejandro R, Clavien PA. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. Eur J Surg Oncol. 2013;39:1230-5.
13. Treska V., Liska V., Lysak D., Mirka H., Bruha J., Duras P. Portal vein embolization with application of haematopoietic stem cells in patients with primarily non-resectable colorectal liver metastases. Anticancer Research, 2014; 34: 7279-7286
14. Foss A, Lerut JP. Liver transplantation for metastatic liver malignancies. Curr Opin Organ Transplant. 2014 ;19:235-44.
15. Vavra P, Nowakova J, Ostruszka P, Hasal M, Jurcikova J, Martinek L, Penhaker M, Ihnat P, Habib N, Zonca P. Colorectal cancer liver metastases: laparoscopic and open radiofrequency-assisted surgery. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne. 2015;10:205-12.



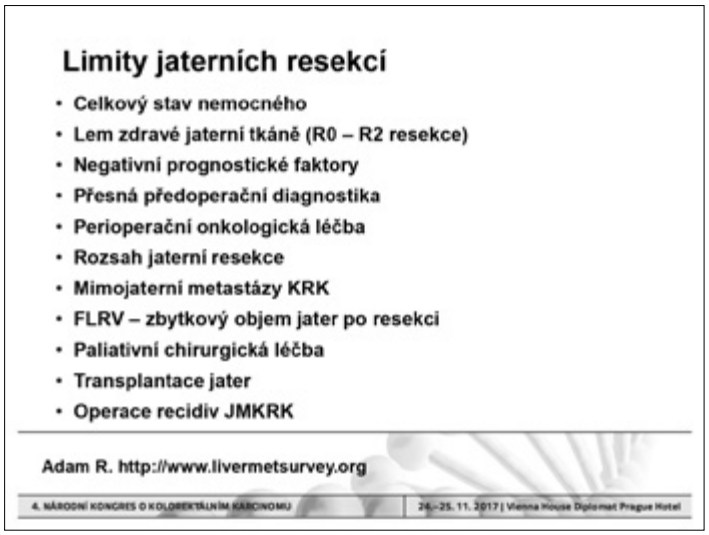
Pozn.



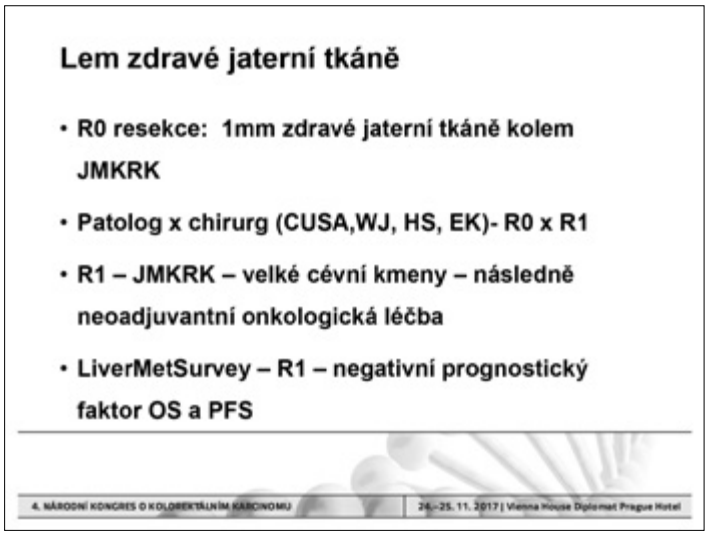
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

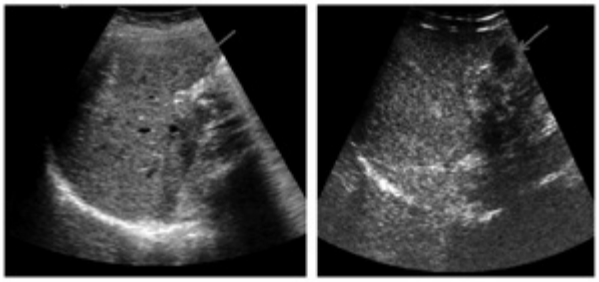
Pozn.

Přesná předoperační diagnostika

- USG, CEUS (sensitivita podobná MDCT)
- IOUS x HRCT (další JMKRK u 27% nemocných)
- MDCT (k.l.) – jaterní a plicní meta – hypovaskulární léze v portální fázi
- MRI (k.l.) – léze < 1 cm (na úkor specificity)
- PET/CT – extrahepatické meta

Glazer ES.2010; Seo HJ., Invest Radiol 2011

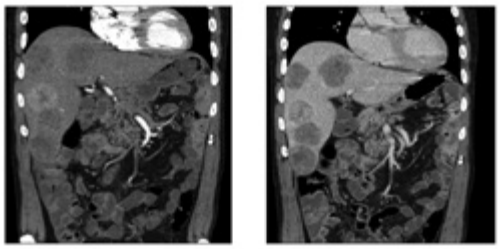
Pozn.



Metastáza špatně viditelná bez k.l.

Pozn.

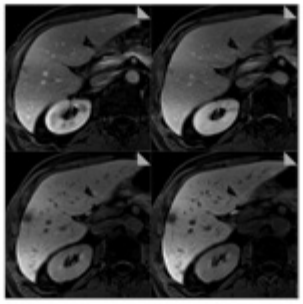
MDCT



Portální fáze –detekce hypovaskularizovaných ložisek JMKRK

Pozn.

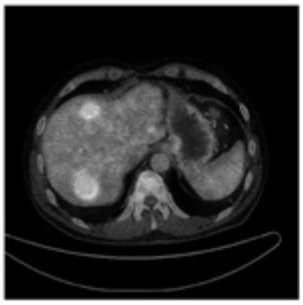
MRI s hepatotropní k.l.

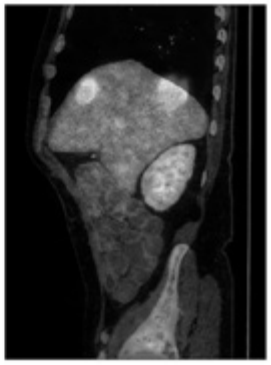


4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

18F-FDG-PET/CT





4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Perioperační onkologická léčba

- **Primárně resekabilní**
  - Primární resekce (zejména u solitárních lézí < 5 cm)
  - Perioperační chemoterapie (FOLFOX) – 3 měsíce před a 3 po resekci
  - Interval CHT – resekce - CHT = 4-6 týdnů
  - Není prokázán efekt biologické (cílená léčba) s CHT

Andres A. 2012, Tomášek J. 2014, Jurečková A. 2015, Allard MA. 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Perioperační onkologická léčba

- **Potenciálně resekabilní**
- Wild-type RAS
- FOLFOX/FOLFIRI + anti-EGFR (Cetuximab, panitumumab)
- Mutace RAS
- FOLFOX/FOLFOXIRI + anti-VEGF (Bevacizumab, Aflibercept)
- Interval 4 - 6 týdnů od ukončení léčby do operace
- Po R0 resekci se pokračuje v léčbě do 6 měsíců
- Mutace BRAF (6-8%nádorů) – nepříznivý prognostický faktor (FOLFOXIRI + Bevacizumab)

Tomášek J. 2014, Jurečková A. 2015

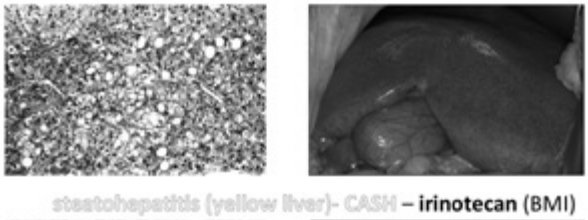
Pozn.

Odpověď na neoadjuvantní CHT/BT – RECIST kritéria

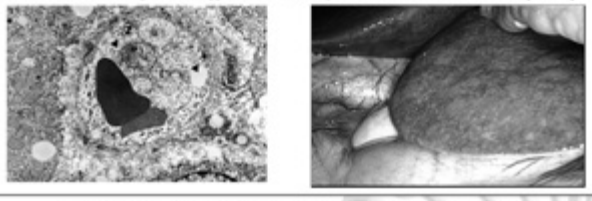
- Biologické chování nádoru
- U 5-15% nemocných – progrese meta při CHT – agresivní JMKRK – špatné OS (5 let – 8%)
- EORTC 40983 studie CHT+resekce x resekce jater (medián OS 62.2 vers. 47.3 měsíců – p< 0.025)
- Evropský expertní konsensus (ECMTG – European Colorectal Metastases Treatment Group) – doporučuje perioperační onkologickou léčbu ve spojení s R0 resekcí
- R1 resekce po neoadj – OS srovnatelné s R0 resekcemi (5let OS 57 vs 61%)
- Vymizení JMKRK – není cílem – 25-45% meta mají viabilní nád.bb. („halo" zóna) – resekce „původních" oblastí JMKRK, nebo dispenzarizace (3 měsíční intervaly) – resekce, termoablace

Nordlinger B. 2008, Truant S. 2014, Nagayama S. 2016

Pozn.

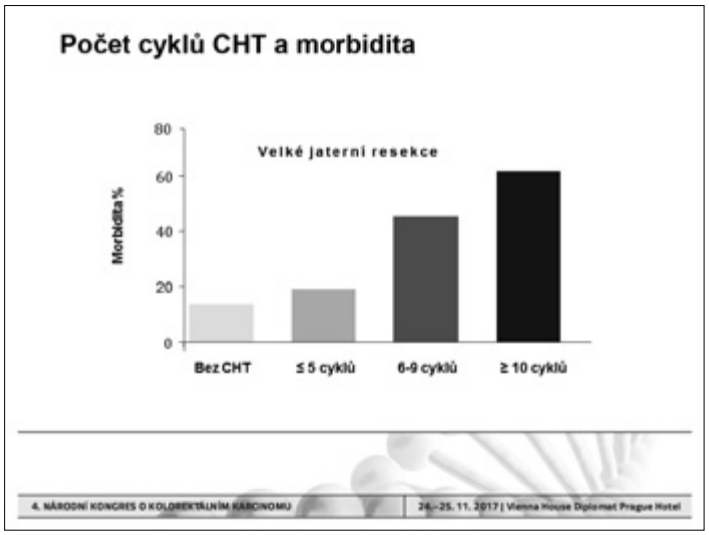


steatohepatitis (yellow liver)- CASH – irinotecan (BMI)

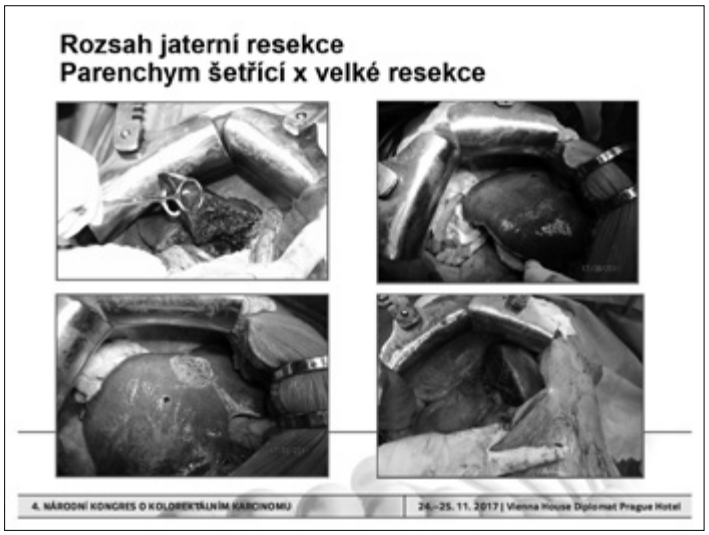


sinusoidální obstrukce (blue liver) - oxaliplatina

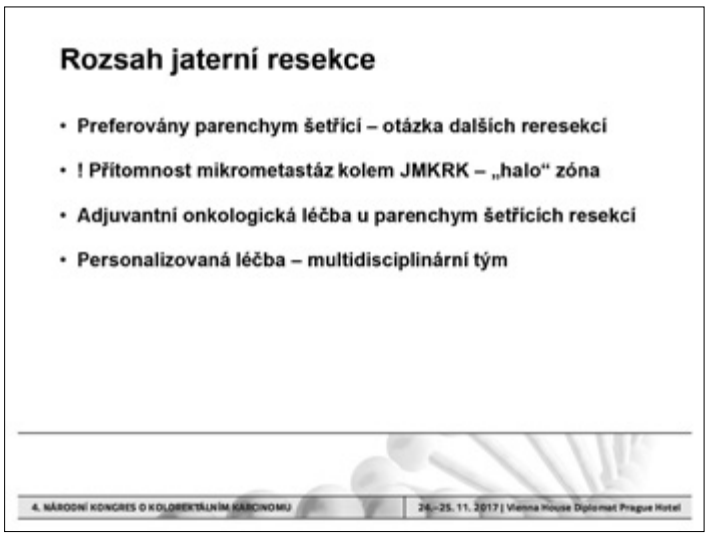
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Mimojaterní nádor

- Plicní meta – 5 let OS: 36-59%
- Peritoneální meta – 5 let OS: 15-30%
- Uzliny HD ligamenta – 5 let OS: 25%
- Paraaortální, tr.coeliacus uzliny – 5 let OS: 0%
- Recidiva meta u nemocných s mimojaterním šířením: 84 – 95%

- Pokud je JMKRK a mimojaterní nádor radikálně odstranitelný, s výjimkou paraaortálních a coeliackých uzlin, má resekce jater jednoznačný smysl

Andres A. 2015, Imai K. 2017

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

FLRV – zbytkový objem jater

30% -zdravá jaterní tkáň

> 40% - poškozená jaterní tkáň

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Jaterní funkce

- ICG clearance test (15 min < 20% retence)
- MELD (model for end stage liver disease)
- INR, bilirubin, nízká hladina trombocytů
- Child-Pugh skórovací systém

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Etapové výkony

- PVE, PVL (event. s RFA, MWA)
- PVE + SC (HSC,MSC)
- ALPPS
- Dvojdobé resekce
- Kombinace resekce + RFA,MWA
- TACE (doxorubicin, cisplatina, mitomycin),TARE (Y90) + resekce
- „Downsizing" CHT/BT – FOLFOX,FOLFIRI + BT – zvýšení RR a minimalizace toxicity (CRYSTAL, CELIM, GONO studie) – 5-leté OS: 33-43%

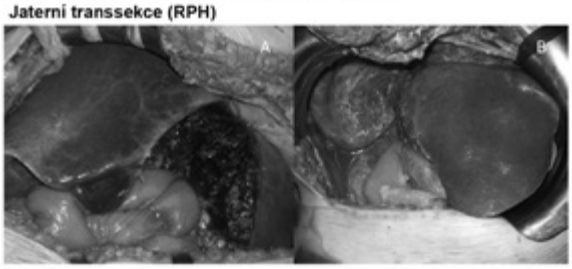
Shindoh J. 2014; Reissfelder Ch. 2014, Treška V. 2016

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy)

- Podvaz pravé větve portální žíly + žíly pro S IV
- Jaterní transsekce (RPH)

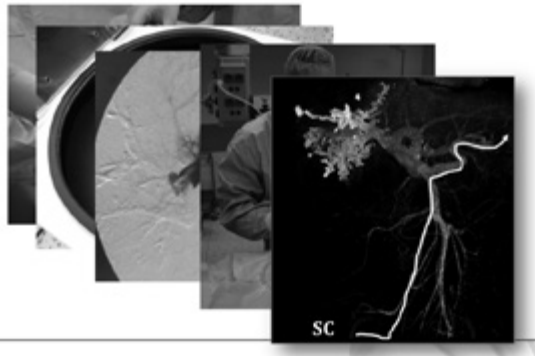


Schadde E. 2014, Adam R .2016,de Santibanes E. 2016

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

PVE + MSC



Treska V. 2016

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

TACE – DEB, TARE

- Po selhání systémové CHT, down-sizing – resekce, RFA
- TACE – DEB – irinotecan
- Hydrogelové mikrosféry – schopnost vázat léčivou a pomalu uvolňovat do nádoru

Pozn.

TARE – Y90

- Radioembolizace – cílená radiační léčba
- U inoperabilních nádorů, současně se systémovou CHT/BT, mezi intervaly CHT/BT, samostatně, nebo jako druhá linie při neúspěšné CHT/BT
- Y-90: ß zářič, poločas 64.2 h
- Lokální penetrace – průměrně 2.5mm, maximum 11 mm
- Negativní prognostické faktory: CHT≥3 cykly, špatná RR na CHT, EH metastázy,≥ 25% jaterní tkáně postižené JMKRK

Abbott AM 2015, Saxena A. 2015

Pozn.

Paliativní chirurgické výkony (RFA, MWA, IRI)

- U malých lézí (< 3 cm), menší radikalita (v blízkosti cév) x resekce; 5-leté OS < 20%
- Kombinace s resekcí, TACE, TARE
- „Heat – sink" efekt, JMKRK na povrchu jater

Vavra P. 2015, Hof J. 2016

Pozn.

Operace recidiv JMKRK

- 60% nemocných po jaterní resekci – recidiva (nejčastěji do 2 let po resekci jater)
- 25% - jaterní tkáň
- 60-70% systémová recidiva meta
- Reresekce, termoablace – kvalitní dlouhodobé výsledky – OS - 40 – 50%/ 5 let

Akgul O. 2014; Choti MA. 2014; Saiura A. 2014

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Transplantace jater

- Klinický experiment u neresekovatelných JMKRK bez mimojaterních meta
- Přísná selekce nemocných
- Studie SECA-II, TRANSMET, RAPID – výsledky do 5 let
- Zatím podstatně horší výsledky x resekcí

Hagness M. 2013, Line PD 2015

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Take home message

- V současnosti došlo k významnému posunu limitů jaterních resekcí u nemocných s JMKRK. Hlavním důvodem je úzká indikační, léčebná a dispenzární péče o tyto nemocné v multioborovém týmu.
- Včasná diagnostika, multimodální léčba, kde resekce jater je zlatým standardem a důsledná dispenzární péče jsou důležitými faktory OS u nemocných s JMKRK.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

20.–21. 9. 2018
PARKHOTEL PLZEŇ
– KONGRESOVÉ CENTRUM
8. kongres chirurgie jater, žlučových cest a pankreatu
www.chirurgieplzen2018.cz
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Srovnání efektivity léčby pacientů s kolorektálními karcinomem a synchronními metastázami jater metodou „primary first approach“ a „liver first approach“ v prospektivní multicentrické randomizované studii

doc. MUDr. Pavel Zonča, PhD., FRCS, MBA
Centrum chirurgie, Ostrava

Take home message

1. Prezentace studie AZV-17-30015A zabývající se přístupem „primary first approach“ a „liver first approach“ u pacientů s kolorektálním karcinomem a synchronními metastázami jater s cílem náboru pacientů.

2. Přístup „liver first“ má potenciál delšího přežití pacientů u pacientů s pokročilým kolorektálním karcinomem díky vyššímu procentu pacientů, kteří podstoupí operaci jater s metastázami oproti konvenčnímu přístupu.

Srovnání efektivity léčby pacientů s kolorektálními karcinomem a synchronními metastázami jater metodou „primary first approach“ a „liver first approach“ v prospektivní multicentrické randomizované studii

Spoluautoři: J. Pudil[1], P. Vávra[2], M. Peteja[2], V. Frýba[3], R. Demlová[4], P. Skalický[5], V. Třeška[6], J. Hoch[7], J. Froněk[8], Z. Kala[9], I. Slobodník[10], L. Harsanyi[11]

[2]Chirugická klinika, Ústřední vojenská nemocnice Praha; [3]Chirurgická klinika, FN Ostrava; [4]I.chirurgická klinika, Všeobecná fakultní nemocnice Praha; [5]Institut bioanalýz a statistiky, Lékařská fakulta, Masarykovy univerzita; [6]Chirurgická klinika, FN a LF Olomouc; [7]Chirurgická klinika, FN Plzeň; [8]II. chirurgická klinika, FN Motol; [9]Chirurgická klinika, IKEM, Praha; [10]Chirurgická klinika, FN Brno Bohunice; [11]Chirurgická klinika, FN Bánská Bystrica; [12]Chirurgická klinika, Budapest, Semmelweissova Univerzita

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je ve světě třetí nejčastější nádor a jeho celosvětová incidence je rozdílná v závislosti na vyspělosti země, kdy výrazně vyšší výskyt je ve vyspělých zemích (1). Česká republika zaujímá v incidenci KRK první místo (2). Více než u 50 % nemocných s KRK jsou diagnostikovány jaterní metastázy (JMKRK). V polovině případů již v době stanovení diagnózy, nebo v průběhu léčby – nejčastěji do dvou let (3). Pacienti se synchronními metastázami dosahují horších výsledků v přežívání (1). Chirurgická léčba je jedinou potenciálně kurabilní metodou s pětiletým přežíváním dosahujícím cca 50% (4). Jaterní resekci však podstoupí méně než 20 % pacientů, u pacientů se synchronními metastázami dokonce méně než 10 % (1).

Tradičním postupem léčby, tzv. „primary first approach“ je odstranění primárního tumoru v první době a po následné systémové léčbě resekce metastáz (5). Nevýhodou tohoto postupu je časová prodleva od diagnózy JMKRK k jejich resekci. Původně resekovatelný nález se může stát nálezem neresekovatelným. Navíc u generalizovaného KRK je důvodem úmrtí daleko častěji progrese metastatického onemocnění, než komplikace spojené s primárním tumorem (6). Navíc pouze cca 30% pacientů dokončí takto naplánovaný léčebný algoritmus (5).

Simultánní resekce primárního tumoru a jaterních metastáz je zatížena vyšší perioperační mortalitou, především v případě resekcí aborální části trávicího traktu spojených s velkou jaterních resekcí (7). V poslední dekádě se objevuje další postup se záměrem navýšení resekability JMKRK – liver first approach (LFA).

V tomto případě po neoadjuvantní systémové léčbě následuje resekce jater. Poté adjuvantní systémová léčba, event. v kombinaci s radioterapií a na závěr teprve resekce primárního tumoru. Od roku 2006 je v databázi PUBMED více než 500 citací této tzv. reverzní terapie. Z těchto citací lze však nalézt pouze 4 kohortové studie, které popisují LFA a data s celkovým přežíváním (8). V těchto studiích je léčebný algoritmus dokončen u podstatně větší skupiny pacientů (66 – 86%). Při souborné analýze pacientů ze všech provedených studií pak v 75 % (9). Randomizované studie chybí. Naším cílem je provést randomizovanou studii srovnávající 2 nejčastější přístupy v léčbě pacientů se synchronními metastázami kolorektálního karcinomu – bowel first a liver first approach.

Design:

multicentrická prospektivní randomizovaná klinická studie

Hypotéza:

1. procento dokončení algoritmu v obou ramenech studie bude srovnatelné
2. reverzní strategie léčby („liver first approach“) má ve srovnání se standardní léčebnou strategií („primary first“) lepší dlouhodobé pooperační výsledky
3. 30 denní morbidita a mortalita bude u obou postupů srovnatelná
4. kvalita života bude v obou ramenech studie srovnatelná

Cílová kritéria:

1. vyhodnocení % dokončení celého algoritmu v závislosti na zvoleném postupu
2. vyhodnocení dlouhodobých onkologických výsledků (disease-free interval a přežití) pacientů podstupujících jednotlivé léčebné strategie (*„liver first approach“, „primary first approach“*)
3. vyhodnocení krátkodobých pooperačních výsledků (30 denní morbidity a mortality)
4. kvalita života léčených nemocných pomocí dotazníku EORTC QLQ-LMC21

Inkluzní kritéria:
- věk ≥ 18 let
- kolorektální karcinom lokalizovaný v levé polovině kolon nebo v rektu (bez klinicky významné stenózy či klinicky významného krvácení)
- operabilní synchronní jaterní metastázy dle vyhodnocení multidisciplinárního týmu
- bez kontraindikací k operačnímu výkonu v celkové anestesii (ASA 1-3)
- písemný souhlas pacienta s účastí ve studii včetně dispensarizace

Exklusivní kritéria:
- neresekovatelné jaterní postižení (kvůli lokalizaci ložisek nebo kvůli nedostatečnému *future liver remnant volume (více než 30%)*)
- jaterní insuficienci, jaterní cirrhoza Child B, C
- extrahepatální metastatické postižení
- nemožnost technicky dosažení R0 resekce
- pacienti na imunosupresivní léčbě
- předchozí (během posledních 10 let) či souběžně probíhající maligní onemocnění (vyjma karcinomu kůže nemelanomového typu a carcinoma in situ děložního čípku)
- kontraindikace systémové chemoterapie
- gravidní či kojící ženy
- psychiatrické či neurologické onemocnění znemožňující spolupráci nemocného

Zařazení multioborovým týmem:
Multioborový tým zhodnotí operabilitu pacienta s karcinomem kolon nebo rekta a synchronními jaterními metastázami. Pacienti budou randomizováni do dvou skupin:
1. „primary first approach"
2. „liver first approach"

Ad 1: u pacientů ve skupině „primary first approach" s karcinomem kolon descendens, kolon sigmoideum nebo karcinomem v orální třetině rekta bude provedena primární resekce střeva dle onkologických standardů (R0). Bude následovat 3-6 cyklů systémové léčby. Po restagingu bude provedena jaterní resekce (R0). Následuje fakultativní systémová léčba

U pacientů s karcinomem rekta ve střední a distální třetině rekta bude provedena operace rekta dle onkologických standardů (R0) po event. provedení neoadjuvantní radioterapie. Po operaci bude následovat systémová léčba. Po restagingu bude provedena jaterní resekce (R0). Následuje fakultativní systémová léčba.

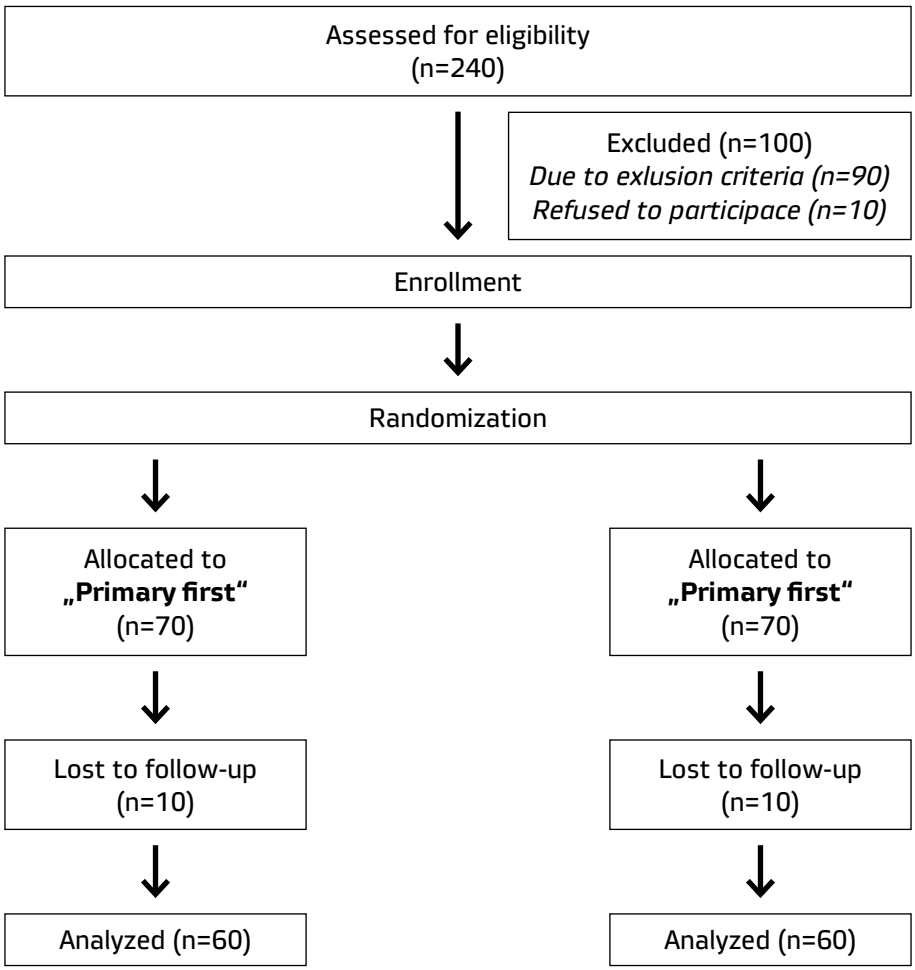
Ad 2: pacienti ve skupině „liver first approach" obdrží 3-6 cyklů systémové léčby před jaterní resekcí. Po provedeném restagingu bude následovat resekce jater (R0). Následuje fakultativní systémová léčba.

U pacientů s karcinomem kolon descendens, kolon sigmoideum nebo karcinomem v orální třetině rekta následovat resekce střeva dle onkologických standardů (R0). Následuje systémová léčba.

U pacientů s karcinomem ve střední nebo distální třetině rekta bude po resekci dle onkologických standardů (R0) následovat event. radioterapie a fakultativně systémová léčba.

Operace budou dle možností prováděny miniinvazivně.

Study flow chart:



Randomizace:
Primární hypotézou naší studie je častěji dokončený léčebný algoritmus u LFA. V literatuře se uvádí u tradičního postupu dokončení méně než ve 30 % (5), zatímco kohortové studie dosáhli dokončení algoritmu v 75% (9), tedy rozdíl větší než 45 %. Za klinicky významný rozdíl v tomto parametru považujeme minimálně 30 %.

Při heterogenitě nálezů pacientů s jaterními metastázami kolorektálního karcinomu je nutné užít metody stratifikované randomizace. Jako stratifikátor volíme počet metastáz (1 – 4, 5 a více). Dále budeme v obou skupinách porovnávat vstupní hodnotu CEA, uzlinové postižení a velikost největší metastázy

Shrnutí:
- 2 ramena se stejnými počty pacientů – minimálně 60 v každém rameni
- síla testu 0.8, hladina významnosti 0.05, chi-square test
- endpoint – dokončení algoritmu

Report power analýzy pro různé kombinace výskytu endpointu (sloupce P1 a P2) pro rozdil 0.2 a 0.35 (sloupec D1). Zvýrazněný je řádek jevící se jako nejvhodnější pro tuto studii – dle počtu nabraných pacientů a předpokládaného % dokončení algoritmu – je nutné nabrat 120 pacientů, 60 do každého ramene.

Target Power	Actual Power	N1	N2	N	Trt|H1 P1	Cntrl P2	Diff D1	Target Alpha	Actual Alpha
0.8	0.801	80	80	160	0.40	0.20	0.20	0.05	0.050
0.8	0.803	88	88	176	0.45	0.25	0.20	0.05	0.052
0.8	0.800	94	94	188	0.50	0.30	0.20	0.05	0.050
0.8	0.801	96	96	192	0.55	0.35	0.20	0.05	0.050
0.8	0.807	97	97	194	0.60	0.40	0.20	0.05	0.049
0.8	0.803	53	53	106	0.45	0.20	0.25	0.05	0.051
0.8	0.809	59	59	118	0.50	0.25	0.25	0.05	0.052
0.8	0.806	60	60	120	0.55	0.30	0.25	0.05	0.053
0.8	0.803	60	60	120	0.60	0.35	0.25	0.05	0.050
0.8	0.803	60	60	120	0.65	0.40	0.25	0.05	0.051
0.8	0.813	39	39	78	0.50	0.20	0.30	0.05	0.051
0.8	0.802	40	40	80	0.55	0.25	0.30	0.05	0.050
0.8	0.813	41	41	82	0.60	0.30	0.30	0.05	0.049
0.8	0.811	41	41	82	0.65	0.35	0.30	0.05	0.051
0.8	0.813	41	41	82	0.70	0.40	0.30	0.05	0.055
0.8	0.816	30	30	60	0.55	0.20	0.35	0.05	0.049
0.8	0.802	30	30	60	0.60	0.25	0.35	0.05	0.049
0.8	0.819	31	31	62	0.65	0.30	0.35	0.05	0.050
0.8	0.819	31	31	62	0.70	0.35	0.35	0.05	0.050
0.8	0.802	30	30	60	0.75	0.40	0.35	0.05	0.049

Protokol dispenzarizace

Multioborový tým dispenzarizuje do projektu zařazené nemocné s možností časné indikace vhodné terapie (opakovaný resekční výkon, pokračování, změna či ukončení systémové léčby).

1. Vstupně vždy CT hrudníku, břicha a malé pánve, fakultativně CEUS, MR jater či pánve, PET, vždy onkomarkery (CA 19,9, CEA), cf DNA a dotazník kvality života
2. á 3 měsíce (do 12 měsíců) – vždy CT hrudníku, břicha a malé pánve (lze střídat s UZ břicha + RTG S+P), fakultativně CEUS, MR jater či pánve, PET,
3. dále kontroly individuálně v intervalu 3 – 6 měsíců, zobrazovací vyšetření indikovat fakultativně dle aktuálního nálezů, vždy onkomarkery (CA 19,9, CEA), cf DNA a dotazník kvality života

Hodnocení kvalita života

K hodnocení kvality života u všech nemocných zařazených do projektu bude použit atestovaný dotazník EORTC QLQ – LMC21 v českém/mateřském jazyce, který vyplní pacient před zahájením léčby a dále v souladu s protokolem dispenzarizace.

Časový harmonogram

2016	podání návrhu, příprava studie
2017	vytvoření webové databáze použitelné on-line, náběr a randomizace minimálně 20 pacientů
2018	náběr a randomizace minimálně 50 pacientů, předběžné vyhodnocení dat a jejich interní analýza, prezentace výsledků
2019	náběr a randomizace minimálně 50 pacientů, předběžné vyhodnocení dat a prezentace výsledků
2020	dokončení sběru dat (v obou skupinách minimálně 60 randomizovaných pacientů) a jejich statistické vyhodnocení, prezentace výsledků

Způsob získávání dat

Data budou získávána v průběhu řešení projektu u každého pacienta individuálně a ukládána do webové databáze. Ta bude přístupna všem řešitelským týmům. U získaných dat nejprve provedeme testování extrémních hodnot, dále bude použita metoda Kaplan – Meier ke zhodnocení přežívání a DFS a k celkovému vyhodnocení. Kvalita života bude vyhodnocena pomocí originálního softwaru, který je součástí dotazníku.

Srovnání efektivity léčby pacientů s kolorektálními karcinomem a synchronními metastázami jater metodou „primary first approach" a „liver first approach" v prospektivní multicentrické randomizované studii

Spolupráce
Projektu se zúčastní 8 komplexních onkologických center a IKEM: KOC1 Ostrava (FN Ostrava), KOC2 Praha (ÚVN), KOC3 Praha (FN Motol), KOC4 Praha (VFN), KOC5 Olomouc (FN Olomouc), KOC6 Brno (FN Bohunice), KOC7 Plzeň (FN Plzeň), KOC 8 Hradec Králové (FN HK) a 9 centrum v Praze (IKEM), které se podílejí na vyšetření a komplexním ošetření nemocných se synchronními jaterními metastázami kolorektálního karcinomu. Všichni pacienti budou referováni na multidisciplinárních týmech organizovaných jednotlivými centry. FN Ostrava bude celý projekt koordinovat, spravovat databázi a bude garantem dodržování protokolu zařazení nemocných. Genomac International s.r.o. bude geneticky analyzovat vzorky plazmy a moči s cílem zhodnotit přínos vyšetření volných tumorózních DNA k predikce přežívání. IBA MOU Brno bude porovnávat získaná data a bude data statisticky zpracovávat. Jednotlivá KOC budou spolupracovat při sběru dat, informovat se o vyřazených pacientech z projektu, při neočekávaných komplikacích, při úmrtí pacienta, v rámci příprav publikací či prezentací výsledků.

Kromě center v České republice budou další spolupracující centra:
FN Bánská Bystrica, Slovensko, Semmelweissova Univerzita Budapest, Maďarsko, Univerzitní nemocnice Kaunas, Litva.

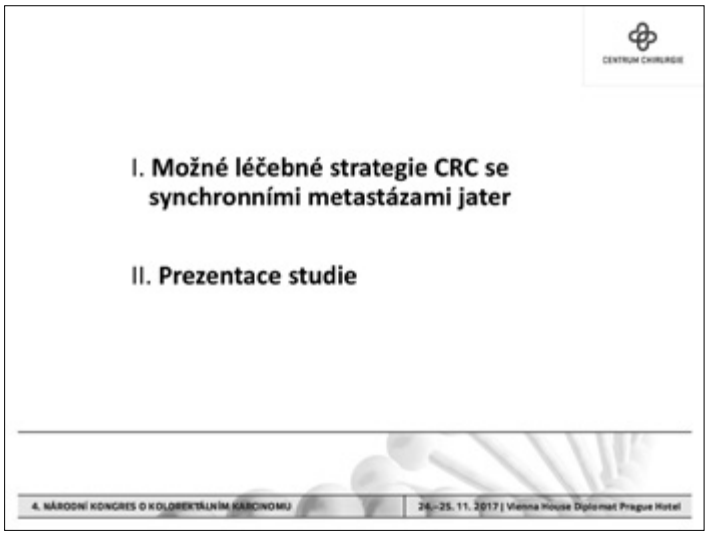
Etické aspekty:
Studie byla schválena etickými komisemi řešitelů

Koordinátor studie:
Doc. MUDr. Pavel Zonča, Ph.D, FRCS, MBA
Centrum chirurgie
Dr. Martínka 7
Ostrava 700 30
tel.: 728 917 836
e-mail: pavel.zonca@hotmail.co.uk

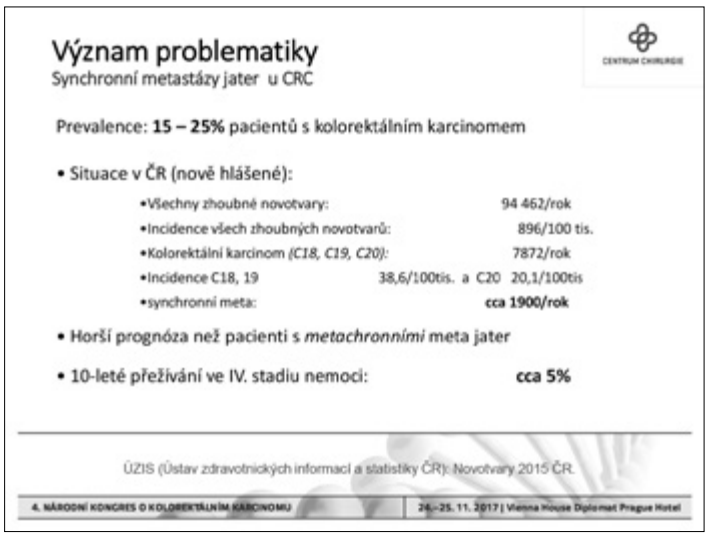
Literatura

1. Adam R et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. Cancer tret Rev (2015)
2. Strnad R, Ryska M, Bělina F, Langer D, Novotný J et al. Predikce léčebné odpovědi na adjuvantní lokoregionální chemoterapii po resekci jater pro metastázy kolorektálního karcinomu – předběžné výsledky. Rozhl. Chir., 2006, roč. 85, č. 3, s. 124-128.
3. Žaloudík J, Coufal O, Kocáková I, Vyzula R. Patofyziologie jaterních metastáz kolorektálního karcinomu a důsledky pro terapii. Bull. HPB, 9, 2001.
4. Třeška V.: Technika jaterních resekcí – současné možnosti.Rozhl. Chir., 2007, roč. 86, č. 7, s. 335–336.
5. Ihnát P, Vávra P, Zonča P. Treatment strategies for colorectal carcinoma with synchronous liver metastases: Which way to go? World J Gastroenterol. 2015 Jun 14; 21(22): 7014–7021
6. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg.2006;93:872–878.
7. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol.2007;14:3481–3491
8. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK.: The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. JAMA Surg. 2013 Apr;148(4):385-91.
9. Lam VW, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. HPB (Oxford). 2014 Feb;16(2):101-8.
10. Pudil J, Batko S, Menclova K, Blaha M, Ryska M. „Liver first approach" u synchronních metastáz kolorektálního karcinomu: Předběžné výsledky nerandomizované studie. Rozhl Chir 2015;94: 522 – 525
11. Mentha G, Roth AD, Terraz S et al. The 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg 2008;25:430–435.
12. De Jong MC, van Dam RM, Maas M et al. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. HPB 2011;13:745–752.
13. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ et al. The liver-first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. Dis Colon Rectum 2009;52:23–30
14. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg 2010;210:934–941.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Terapeutické strategie

pro pacienty s kolorektálním ca a synchronními meta jater

a) „Primary first“
   - tradiční strategie

b) Simultánní resekce
   - tradiční strategie (resekce kolorekta + resekce jater)

c) „Liver first“
   - správnější pojem: ***„Chemotherapy first“***

d) „Up front hepatic resection“
   - „skutečný“ liver first postup

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

„Primary first“

(neoadj. RT+CHT) → resekce kolon/rekta → kompl./adj CHT → resekce jater

- **výhody:** primární tumor je obvykle:
  - zdrojem symptomů *(obstrukce, krvácení)*
  - hlavním zdrojem metastáz (x jaterní metastázy jsou zdrojem systémových metastáz, de Jong 2011)
  - možnost brzkého aplikování efektivní lokální terapie (RT)
- **nevýhody:**
  - neuspokojivé dlouhodobé výsledky
  - progrese meta postižení jater (než pac. dospěje k resekci jater)
  - jen ***< 30% pacientů*** absolvuje celý terapeutický plán

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

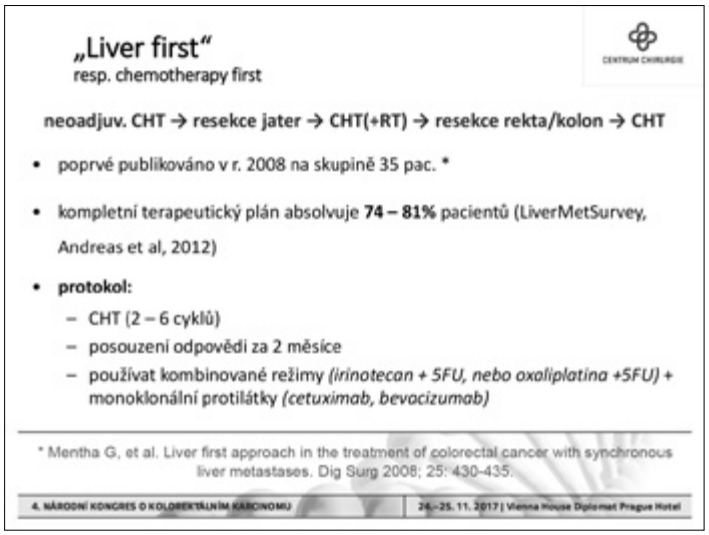
Simultánní resekce

- Optimální z hlediska onkologického
- Zvýšená morbidita a mortalita?

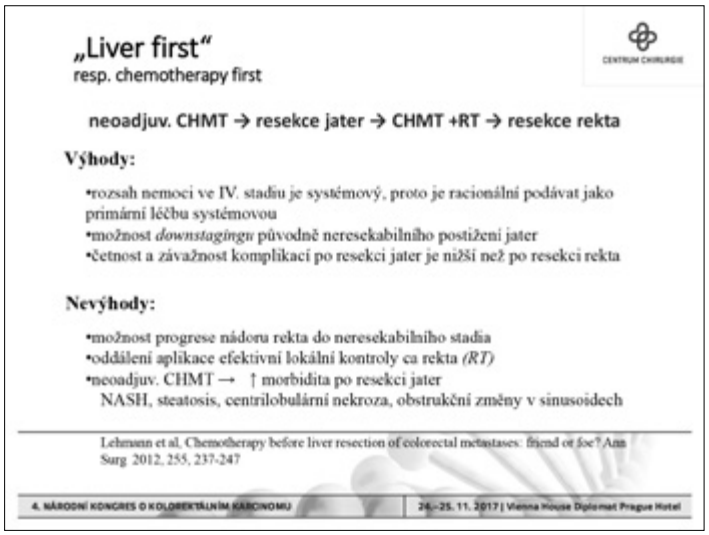
- Vždy nutné posuzovat z hlediska rozsahu postižení jater, možnosti celkového stavu pacienta

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

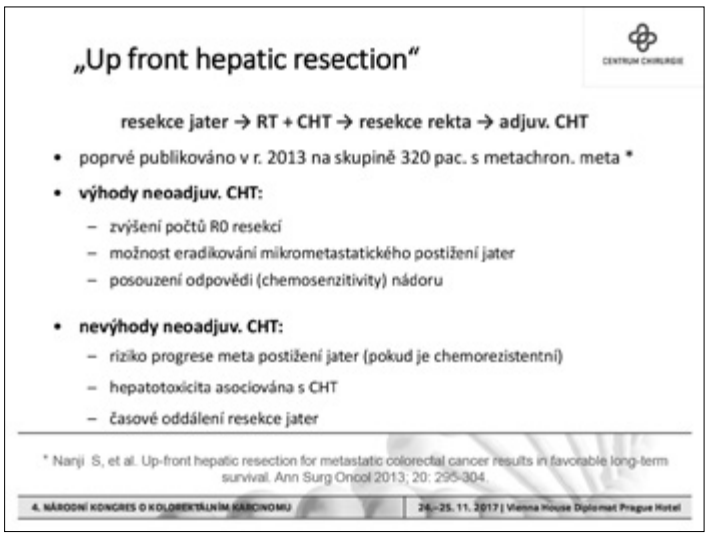
Pozn.



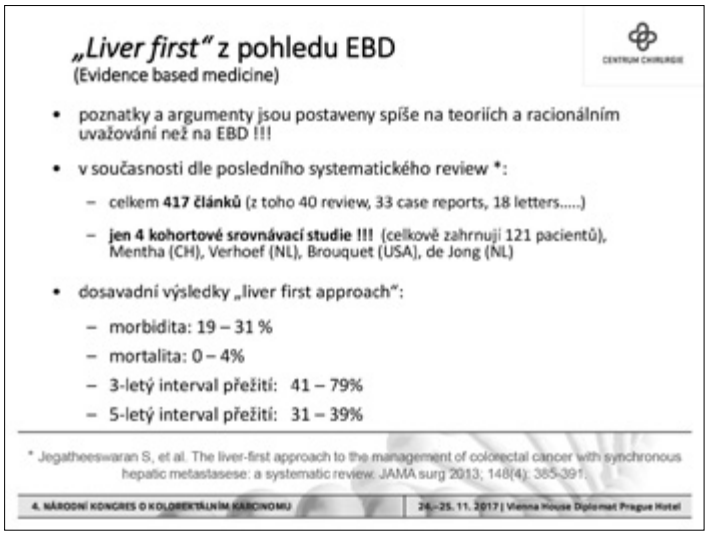
Pozn.



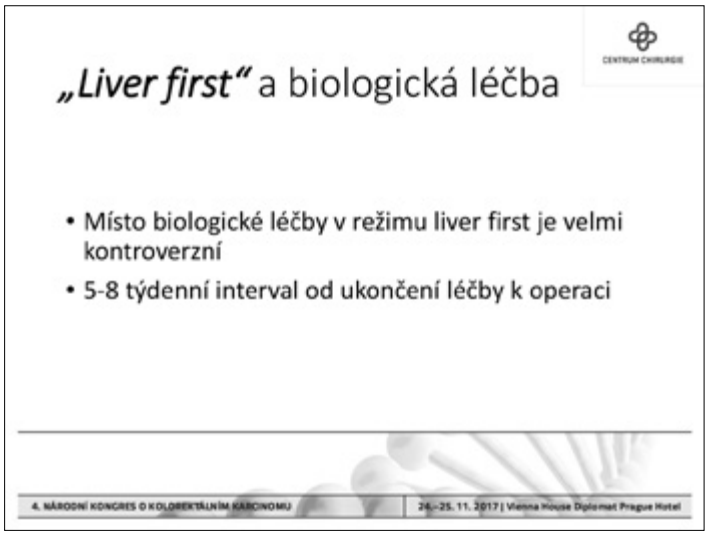
Pozn.



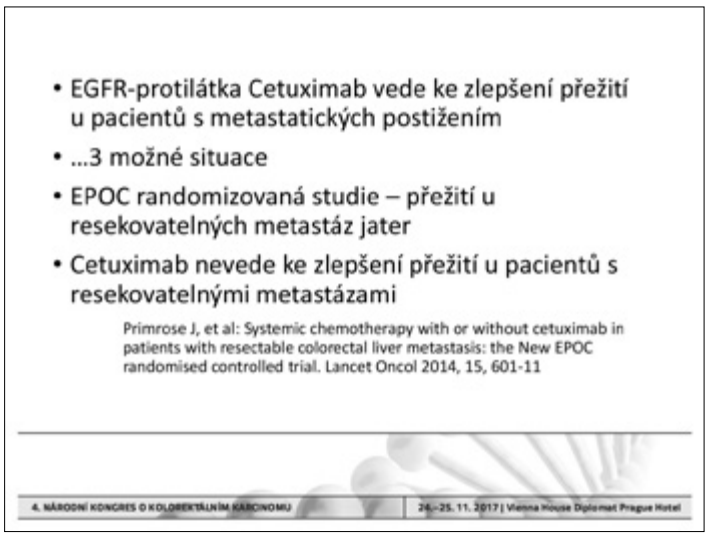
Pozn.



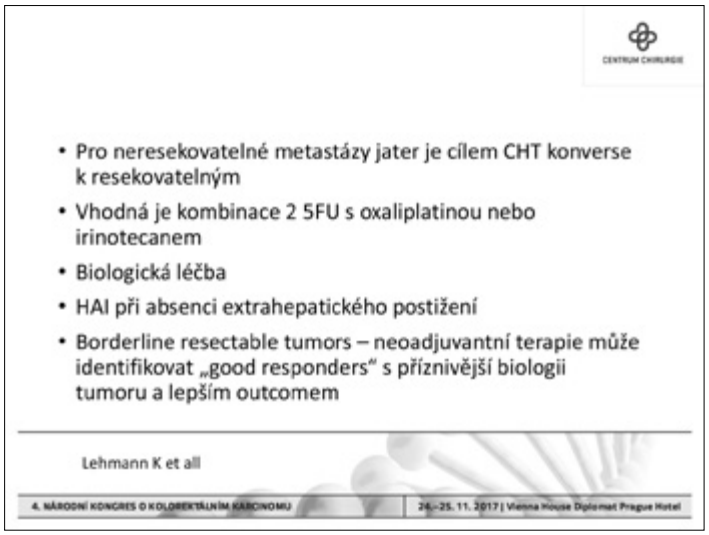
Pozn.



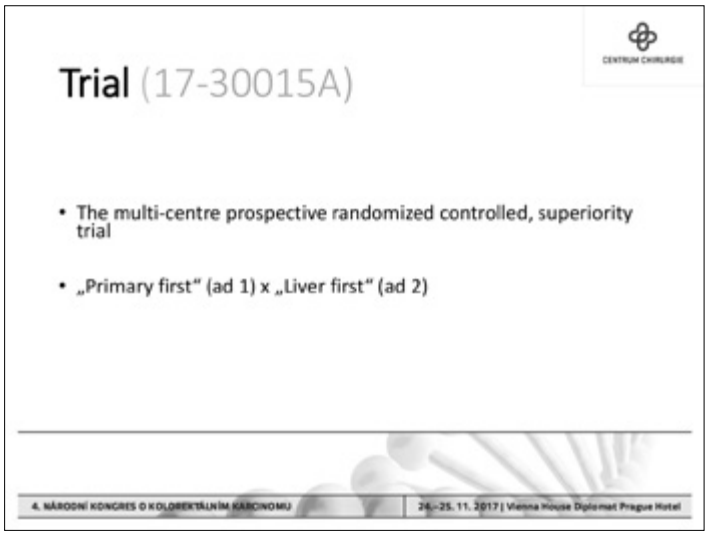
Pozn.



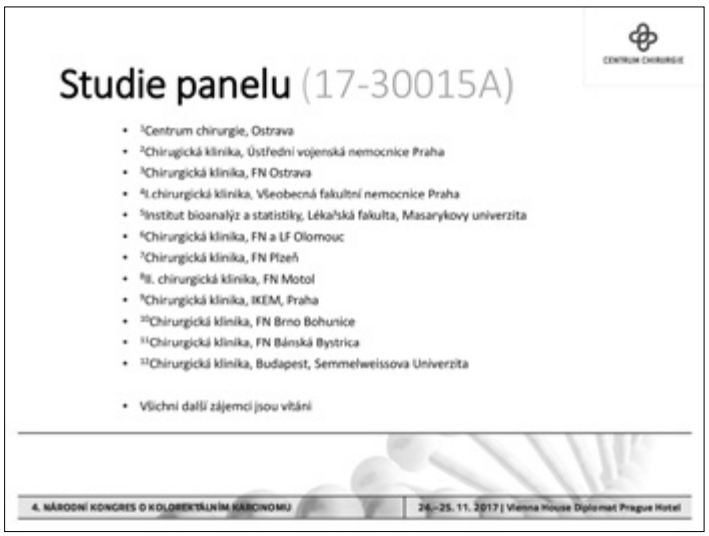
Pozn.



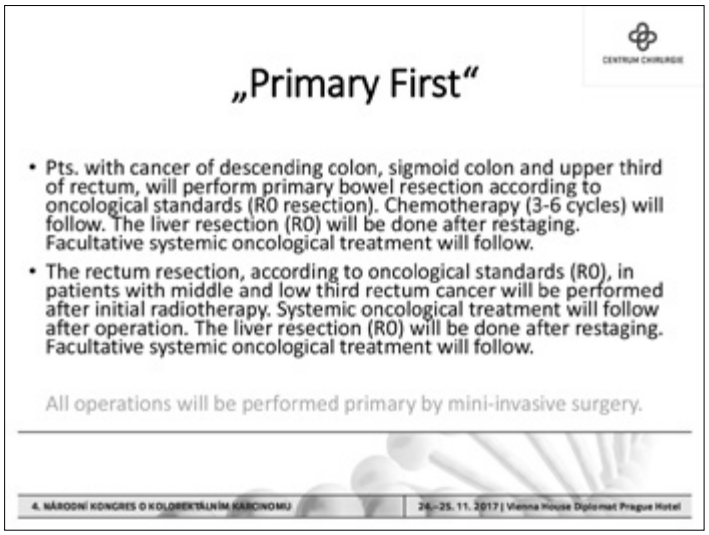
Pozn.



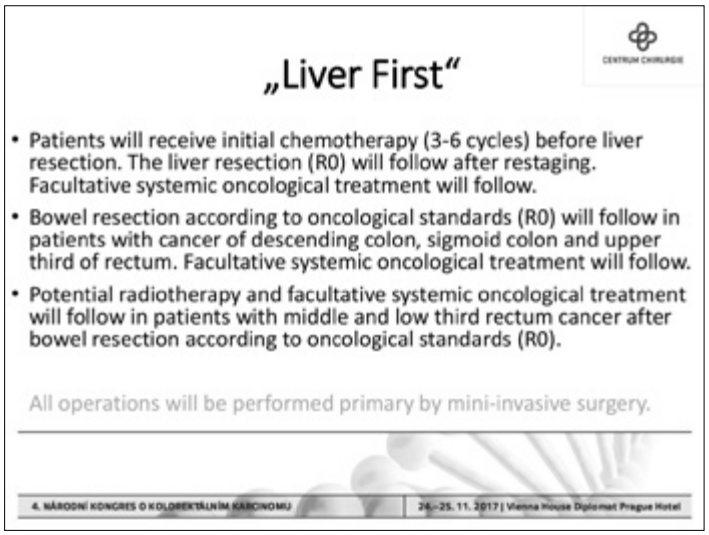
Pozn.



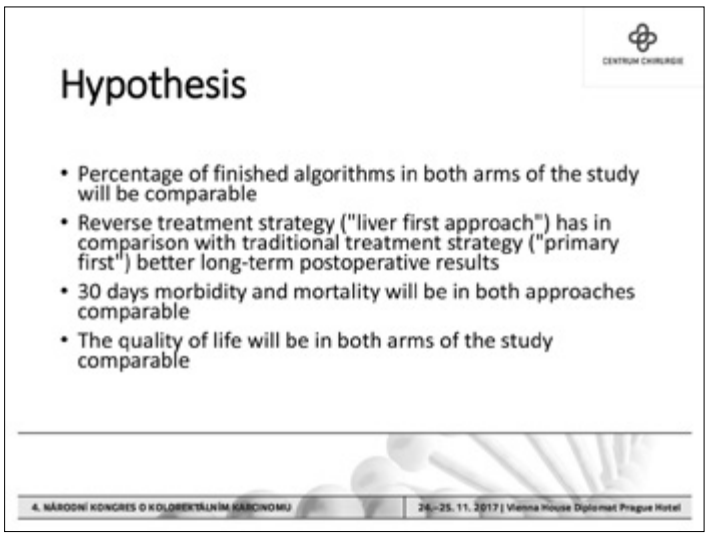
Pozn.



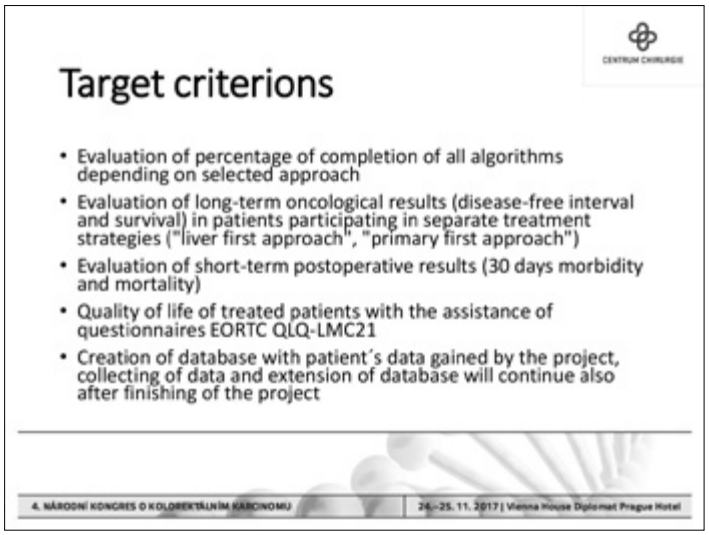
Pozn.



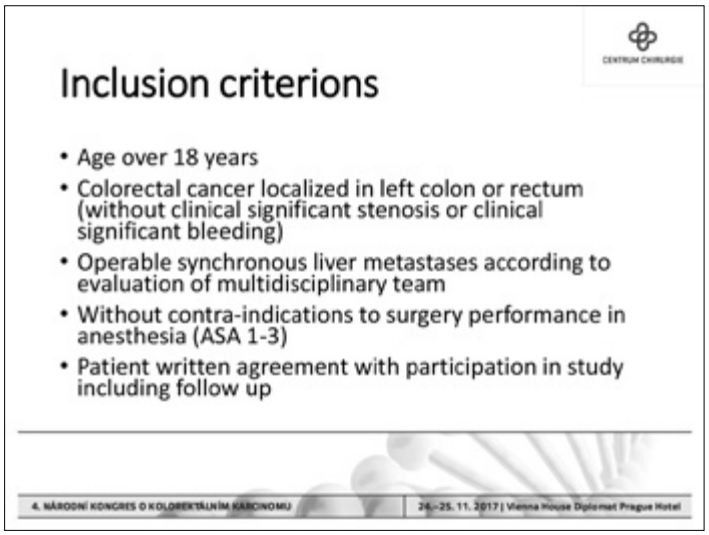
Pozn.



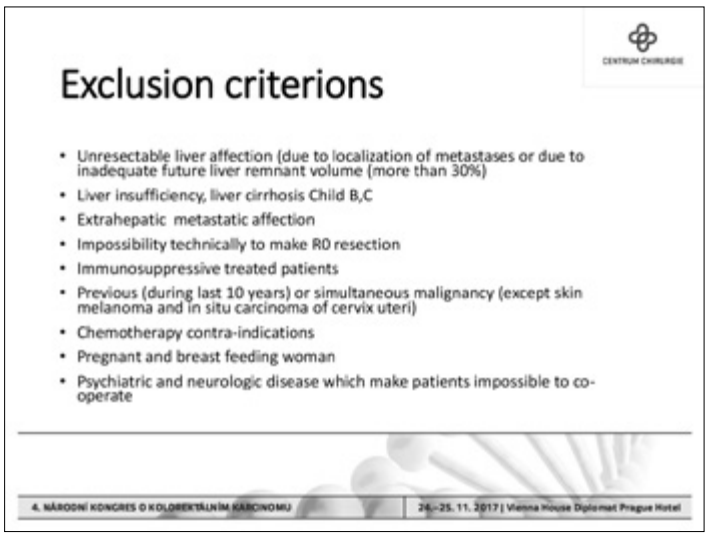
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Summary Statements

Group sample sizes of 60 in Group 1 and 60 in Group 2 achieve 80 % power to detect a difference between the group proportions of 0.250. The proportion in Group 1 (the treatment group) is assumed to be 0.400 under the null hypothesis and 0.650 under the alternative hypothesis. The proportion in Group 2 (the control group) is 0.400. The test statistic used is the two-sided Z test with pooled variance. The significance level of the test was targeted at 0.050. The significance level actually achieved by this design is 0.051.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Study flow chart:

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Follow-up Protocol

Multidisciplinary team will follow up with the patients included in project with possibility of early indication for convenient therapy (repeated resection, continuation, change or ending of systemic oncological therapy).

- Initial always CT of chest, abdomen and lesser pelvis, facultative CEUS, MR of liver or pelvis, PET, always oncomarkers (CA 19.9, CEA) and quality of life questionnaire
- Every 3 month (since 12 month) - always CT of chest, abdomen and lesser pelvis (it is possible to alternate with UZ of abdomen + RTG heart and lung), facultative CEUS, MR of liver or pelvis, PET
- Further individual controls every 3-6 months, imaging examination indicate facultative according to actual finding, always oncomarkers (CA 19,9, CEA) and quality of life questionnaire

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Evaluation of quality of life

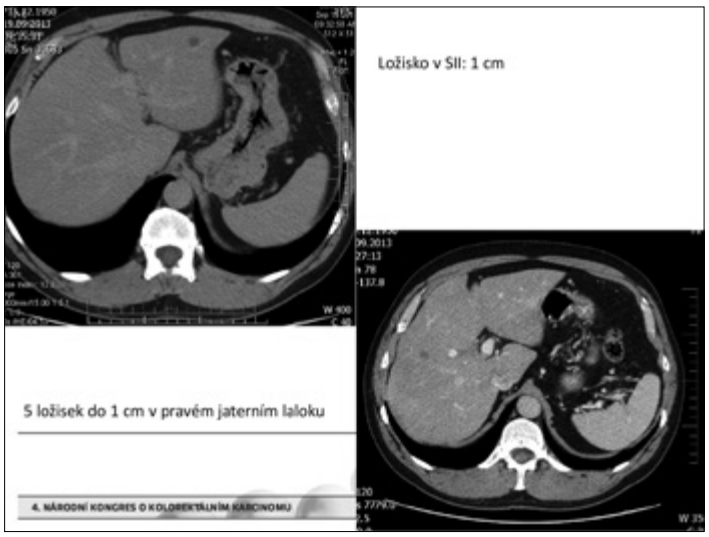
Attested questionnaire EORTC QLQ - LMC21 in Czech/mother tongue language will be used to evaluate the quality of life in all patients placed into the project. Patients will complete the questionnaire before the beginning of therapy and next according to follow up protocol.

Pozn.

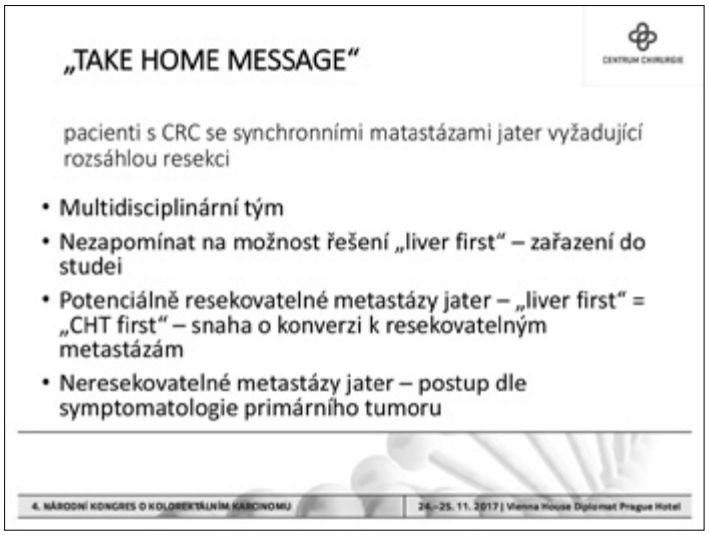
Timetable

2016	Submission of proposal, preparation of study
2017	Creation of web database usable on-line, recruitment and randomisation minimally 20 pts.
2018	Recruitment and randomisation minimally 50 patients, provisional evaluation of data and their internal analysis, presentation of results
2019	Recruitment and randomisation minimally 50 patients, provisional evaluation of data and their internal analysis, presentation of results
2020	Finishing of collection of data (in both groups minimally 60 randomized patients) and their statistical evaluation, presentation of results

Pozn.



Pozn.


„TAKE HOME MESSAGE“
CENTRUM CHIRURGIE
pacienti s CRC se synchronními matastázami jater vyžadující rozsáhlou resekci
• Multidisciplinární tým
• Nezapomínat na možnost řešení „liver first“ – zařazení do studei
• Potenciálně resekovatelné metastázy jater – „liver first“ = „CHT first“ – snaha o konverzi k resekovatelným metastázám
• Neresekovatelné metastázy jater – postup dle symptomatologie primárního tumoru
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Děkuji za pozornost
CENTRUM CHIRURGIE
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Ablativní metody v léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

MUDr. Jiří Pudil
Chirurgicka klinika 2. LF UK a UVN, Praha

Take home message

1. Mezi ablativní metody patří radiofrekvenční ablace (RFA), kryoablace, mikrovlnná ablace, alkoholizace, laserová ablace (LITT), fokusovaný ultrazvukový vysokointenzivní svazek (HIFU) a revezibilní elektroporatizace (IRE).

2. V léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu z ablativních metod jednoznačně dominuje RFA.

3. RFA v některých případech (malé léze, peroperační způsob provedení) dosahuje při nižší morbiditě dlouhodobých výsledků srovnatelných s resekčním výkonem.

4. U neresekabilních pacientů může paliativní RFA v kombinaci se systémovou léčbou výrazně prodloužit OS.

Spoluautoři: Miroslav Ryska[1], Stanislav Batko[2], Luboš Petruželka[3], Jana Barkmanová[3], Jiří Lacman[1], Milan Blaha[4]
[1]ÚVN, Praha; [2]FN Motol, Praha; [3]VFN, Praha; [4]IBA, Brno

Úvod: U 60 % nemocných s kolorektálním karcinomem jsou diagnostikovány jaterní metastázy (JM KRK), ať už v době stanovení diagnózy (synchronní metastázy) nebo v průběhu léčby (metachronní metastázy). Průměrná doba přežívání pacientů IV. stádia kolorektálního karcinomu nepřesahuje 3 roky. Chirurgická léčba zůstává jedinou potenciálně kurabilní metodou s pětiletým přežíváním přesahujícím 50 %. Ablativní metody jsou nedílnou součástí komplexní léčby těchto pacientů. Ablativní metody: Mezi tyto metody patří radiofrekvenční ablace (RFA), kryoablace, mikrovlnná ablace, alkoholizace, laserová ablace (LITT), fokusovaný ultrazvukový vysokointenzivní svazek (HIFU) a revezibilní elektroporatizace (IRE). V léčbě jaterních metastáz kolorektálního karcinomu jednoznačně dominuje RFA. Ta využívá střídavého elektrického napětí o frekvenci 500-1000 kHz mezi hrotem jehly a plošnou elektrodou na těle. Dostatečné proudové hustoty nutné k destrukci tkáně je dosaženo jen u hrotu katétru, kde vzniká termická koagulační nekróza. Ablace je řízená buď impedancí (CoolTip) nebo teplotou (RITA), doba trvání je obvykle 5 – 12 minut. Poprvé byla použita před více než 20 lety u HCC. Způsoby provedení jsou 2 základní – perkutánní (CT, UZ) a peroperační (laparoskopicky nebo při laparotomii). RFA u JM KRK: Randomoizované studie pro RFA u JM KRK chybí, máme celou řadu retrospektivních studií i metaanalýz s rozdílnými výsledky. Je jednoznačné, že RFA je zatížena nižší dobou hospitalizace a nižší morbiditou, ovšem za cenu horších dlouhodobých výsledků. Většina studií nadále favorizuje resekční výkon. Prokazuje u RFA vyšší výskyt lokální rekurence a kratší DFI a OS. Pokud nalezneme srovnatelné dlouhodobé výsledky, jedná se většinou o solitární malé léze (do 3 cm) a peroperační použití RFA (laparotomie). RFA se jeví jako vhodnou u starších či polymorbidních pacientů a u reoperací pro recidivy JMKRK. Nově se ukazuje pozitivní vliv RFA (zejména CT navigované) v kombinaci se systémou léčbou u radikálně neoperabilních pacientů. Při srovnání s obdobnými pacienty, kteří absolvovali pouze systémou léčbu, byl významně prodloužen OS. Výsledky: Od září 2012 do ledna 2015 jsme do registru projektu IGA MZČR NT -13660 zařadili 334 pacientů. Z operovaných 300 pacientů podstoupilo RFA 18,7 % pacientů. U pacientů indikovaných k dalším operacím pro recidivu jaterních metastáz podstoupilo RFA již téměř polovina pacientů (43,2 %). V našem souboru převažovali pacienti s peroperačně navigovanou RFA. Tuto skupinu jsme porovnali s resekovanými pacienty. Srovnávali jsme poooperační morbiditu, četnost recidiv, celkové přežívání a kvalitu života pomocí EORTC dotazníku u V žádném z těchto ukazatelů jsme v našem souboru nenalezli signifikantní rozdíl. Závěr: RFA je bezpečnou metodou, při srovnání s resekčními výkony s nižší morbiditou, ale vyšší lokální rekurencí. Některé studie ukazují srovnatelné dlouhodobé výsledky u pacientů s ložisky do 3 cm a perioperačním použití RFA. Jiné studie nadále favorizují resekční výkon před RFA. U neresekabilních pacientů lze paliativní RFA v kombinaci s biologickou léčbou dosáhnout delšího OS v porovnání s pacienty pouze se systémovou léčbou. Dle našich zkušeností je RFA vhodná zejména u operací recidiv jaterních metastáz. Zmíněné trendy a doporučení nelze brát závazně, randomizované studie zatím chybí. Nutné je striktní dodržování multidisciplinárního přístupu se zvážením individuality konkretního pacienta. Jen tak dosáhneme lepších výsledku s co nejmenší zátěží pacienta.

Podpořeno projektem AZV 17 – 30015A.

Literatura

1. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review.Gut Liver. 2013 Jan;7(1):1-6. doi: 10.5009/gnl.2013.7.1.1. Epub 2012 Dec 5.
2. Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E et al. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma. Cancer J Sci Am. 1995;1:73–81.
3. Oshowo A, Gillams A, Harrison E et al.. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases. Br J Surg. 2003;90:1240–1243.
4. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. J Clin Oncol. 2005;23:1358–1364.
5. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR et al. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. 2009;13:486–491.
6. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004;239:818–825.
7. Mingzhe Weng, Yong Zhang, Di Zhou et al. Radiofrequency Ablation versus Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases: A Meta-Analysis.PLoS One. 2012; 7(9): e45493. Published online 2012 Sep 21. doi: 10.1371/journal.pone.0045493
8. Yang PC, Lin BR, Chen YC et al. Local Control by Radiofrequency Thermal Ablation Increased Overall Survival in Patients With Refractory Liver Metastases of Colorectal Cancer.Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(14):e3338. doi: 10.1097/MD.0000000000003338.
9. Pudil J, Ryska M, Batko S et al. Výsledky multicentrické studie terapie jaterních metastáz v KOC.Syllabus 1. NKGIO 675 – 686

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Ablativní metody v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu

Pudil J, Ryska M, Batko S*, Petruželka L**, Barkmanová J**, Lacman J ***, Blaha M****

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN Praha, přednosta Prof. MUDr. Miroslav Ryska CSc.
*Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, přednosta Doc. MUDr. Jana Prausová, PhD., MBA
** Onkologická klinika 1. LF a ÚVN Praha, přednosta Prof. MUDr. Luboš Petruželka CSc.
*** Radiodiagnostické oddělení ÚVN , primář MUDr. Tomáš Belšan Ph.D.
*** Masarykova Univerzita – Institut biostatistiky a analýz, ředitel doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.

Pozn.

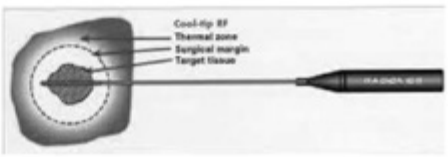
Ablativní metody

- **RFA**
- Kryodestrukce (kryoablace)
- Mikrovlnná ablace
- Alkoholizace
- Laserová ablace (LITT)
- Fokusovaný ultrazvukový vysokointenzivní svazek (HIFU)
- IRE – irevezibilní elektroporatizace

Pozn.

RFA – RadioFrekvenční Ablace

- využívá střídavého elektrického napětí o frekvenci 500-1000 kHz mezi hrotem jehly a plošnou elektrodou na těle, dostatečné proudové hustoty nutné k destrukci tkáně je dosaženo jen u hrotu katétru – termická koagulační nekrózy
- Perkutánně (CT, UZ), peroperačně (LC nebo laparotomie)
- Ablace řízená buď impedancí (CoolTip) nebo teplotou (RITA)
- čas 5- 12 minut
- Primárně u HCC



Pozn.

RFA vs. resekce

- Chybí randomizované studie
- Rozdílné výsledky retrospektivních studií
- Mininvazivita x doba hospitalizace x morbidita x dlouhodobé výsledky
- RFA vs resekce
- Rozdíly mezi jednotlivými způsoby provedení RFA

1) Minami et al (2013), Mingzhe et al (2012)
2) Berber et al (2008)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

RFA vs. resekce

- Kratší doba hospitalizace, nižší morbidita u RFA
- Dlouhodobé výsledky – OS, DFI, lokální rekurence

1. Lokální recidiva jednoznačně vyšší u RFA
2. OS a DFI – lepší výsledky u resekcí, pokud srovnatelné, tak ložiska do 3 cm a RFA při laparotomii

1) Abdalla et al (2004), Khajanchee et al (2011)
2) Oshowo (2003)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

RFA – paliativní metoda

- Neresekabilní nález

1. Skupina – systémová léčba, CT navigovaná RFA ložiska, které je v progresi, pokračování systémové léčby

X

2. Skupina – pacienti pouze se systémovou léčbou

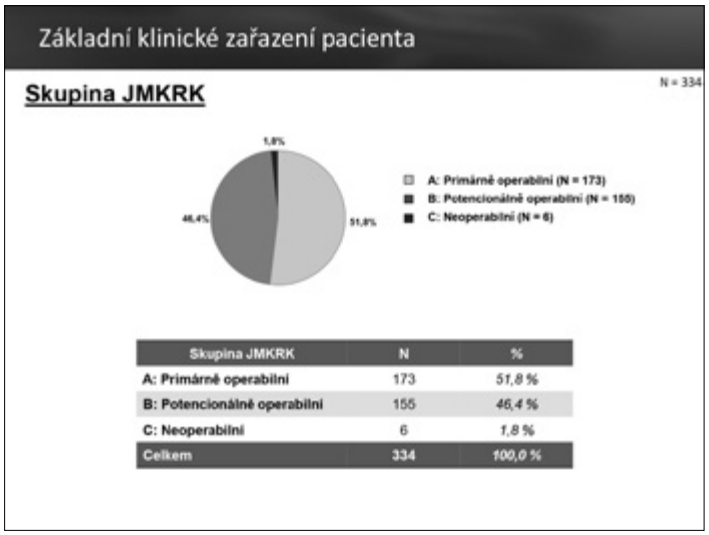
- Signifikantně delší OS i PFI u skupiny s RFA

1) Yang et al (2016)

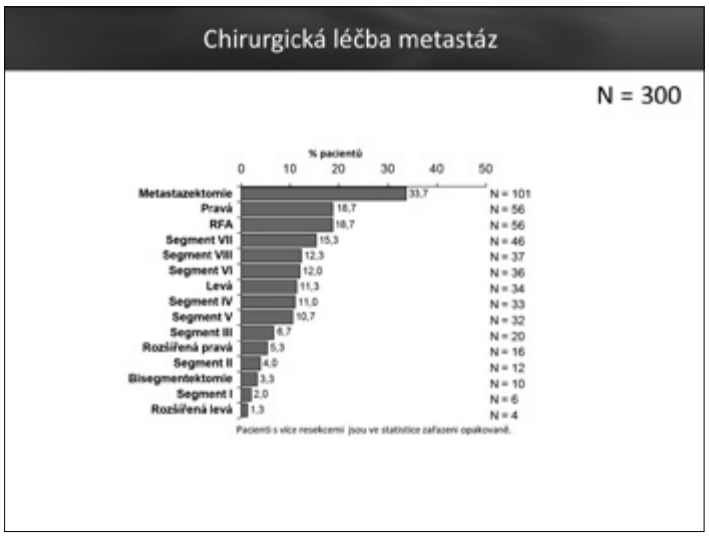
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

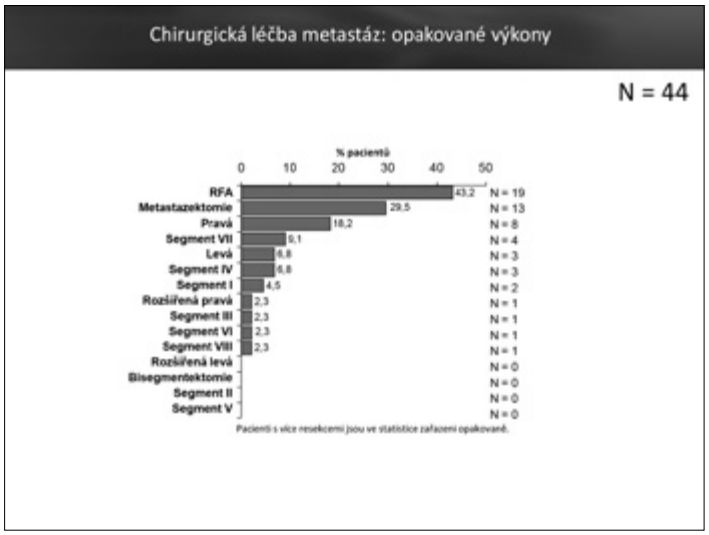
Pozn.



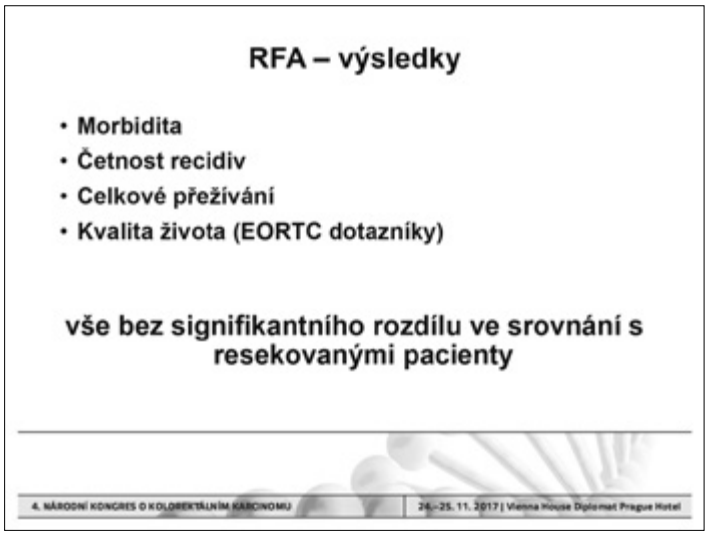
Pozn.



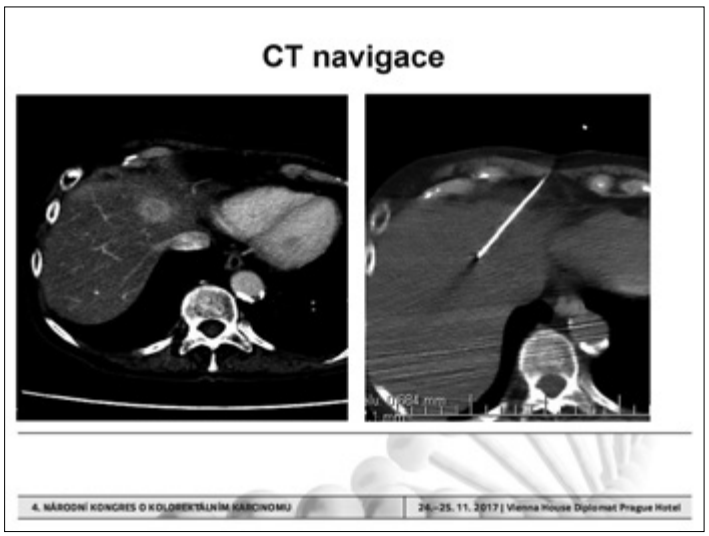
Pozn.



Pozn.

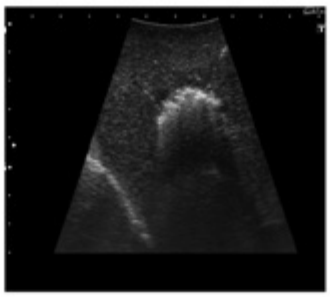


Pozn.



Pozn.

Peroperační RFA s UZ kontrolou



4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

CT kontrola po 3 měsících

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Shrnutí

- RFA je metoda bezpečná
- Srovnání s resekcí :

  1) nižší délka hospitalizace, nižší morbidita ale vyšší lokální rekurence

  2) peroperační RFA (laparotomie) u ložisek do 3 cm obdobné výsledky jako u resekcí

- RFA u neresekabilních nálezů – paliativní metoda prodlužující OS

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Závěr
randomizované studie chybí
variabilita postupu a individualita pacienta
podmínkou je multidisciplinární přístup
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

Pozn.

Děkujeme za spolupráci
FN Plzeň
FN Hradec Králové
VFN
FN Motol
IKEM
FN Brno
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

Pozn.

Pohled onkologa na algoritmus léčby pacienta s kolorektálním karcinomem

doc. MUDr. Igor Kiss, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

Poznámky

Diagnostika pokročilého karcinomu rekta

MUDr. Miriama Šmajerová
KRNM FN Brno a LF MU, Brno

Take home message

1. Zobrazení magnetickou rezonancí (MR) hraje klíčovou roli v stagingu nádorů rekta a v rozhodování o strategii terapie příp. typu operačního výkonu.

2. MR má vysokou specificitu pro předpověď negativního cirkumferenčního resekčního okraje, pro určení hloubky invaze mimo muscularis proprii a dolního okraje tumoru.

3. Po neoadjuvantní léčbě má předoperační MR nižší přesnost, a to díky problematickému odlišení poterapeutických změn a viabilních nádorových okrsků v jizevnaté tkáni.

4. MR dokáže odlišit pacienty s dobrou odpovědí na neoadjuvantní léčbu od tzv. non-respondérů.

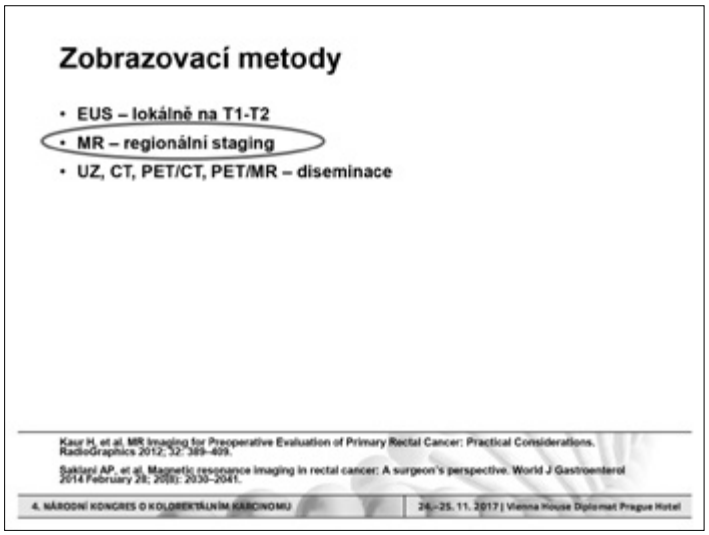
Spoluautoři: Šárka Bohatá, Vlastimil Válek
KRNM FN Brno a LF MU, Brno

Zobrazení magnetickou rezonancí (MR) s vysokým rozlišením hraje klíčovou roli v primárním stagingu nádorů rekta a v rozhodování, u kterých pacientů přinese benefit předoperační chemoterapie a radioterapie, stejně jako v plánování typu chirurgického výkonu. Kromě absence ionizujícího záření je zásadní výhodou MR zobrazení zejména vynikající měkkotkáňový kontrast, důležitý pro odlišení normální tkáně od patologicky změněné, možnost zobrazení jednotlivých vrstev střevní stěny a stanovení hloubky mezorektální invaze. MR je v současnosti jediná zobrazovací a reprodukovatelná metoda s vysokou specificitou (92 %) pro předpověď negativního cirkumferenčního resekčního okraje a pro určení hloubky invaze mimo muscularis proprii. Úkolem MR je rovněž stanovení etáže dolního okraje tumoru a u tumorů distálního rekta je stěžejní pro rozhodnutí chirurga, zda je realizovatelný sfinktery šetřící zákrok či nikoli. U vyšších stadií může MR zobrazit extramurální vaskulární invazi tumoru, která je nezávislým prognostickým faktorem lokální i vzdálené rekurence a horšího celkového přežití. Složitější je to s invazí do lymfatických uzlin, kde samotná velikostní kritéria nejsou zcela dostačující a postižení normálně velikých uzlin mikrometastázami je časté. Proto při MR s vysokým rozlišením je nutno hodnotit také morfologii uzlin, což zvyšuje celkovou specifitu metody. U pacientů, kteří podstoupili neoadjuvantní léčbu, má předoperační MR nižší přesnost, a to díky problematickému odlišení fibrózy, desmoplastické reakce, edému, zánětu a viabilních nádorových okrsků v jizevnaté tkáni. Pro správnou interpretaci MR vyšetření po proběhlé chemoterapii a radioterapii je velmi důležité srovnání s MR vyšetřením vstupním. MR dokáže odlišit pacienty s dobrou odpovědí na neoadjuvantní léčbu od tzv. non-respondérů. Stanovení stupně regrese tumoru pomocí MR je nezávislým předpovědním faktorem celkového přežití a celkového bezpříznakového přežití pacientů s karcinomem rekta.

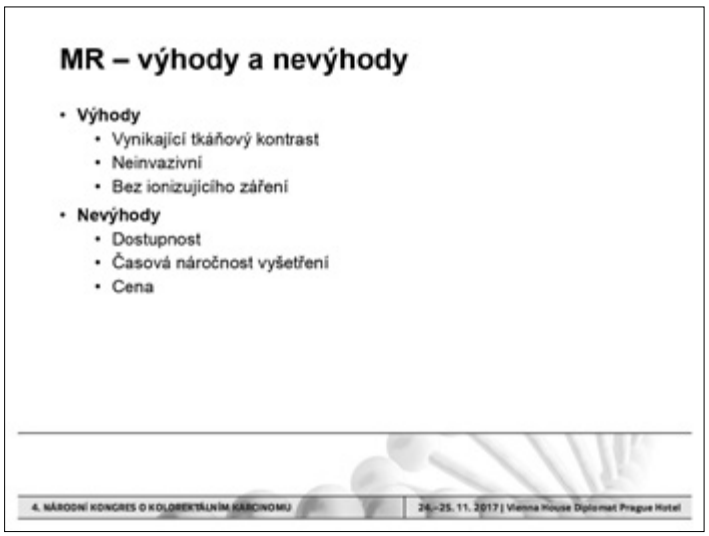
Literatura

1. Beets-Tan RG, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol 2013; 23: 2522–2531.
2. Kaur H, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. RadioGraphics 2012; 32: 389–409.
3. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. Radiology 2007; 243(1): 132–139.
4. Saklani AP, et al. Magnetic resonance imaging in rectal cancer: A surgeon's perspective. World J Gastroenterol 2014 February 28; 20(8): 2030–2041.
5. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357: 497–504.
6. Keller DS, et al., MRI-defi ned height of rectal tumours. BJS 2014; 101: 127–132.
7. Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. AJR 2015; 205: W42–W55.
8. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, et al. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. AJR 2008; 191(5): 1517–1522.
9. Klessen Ch, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. Eur Radiol 2007; 17: 379–389.
10. Nasu K, Kuroki Y, Minami M. Diff usion-weighted imaging findings of mucinous carcinoma arising in the ano-rectal region: comparison of apparent diff usion coeffi cient with that of tubular adenocarcinoma. Jpn J Radiol 2012; 30: 120–127.
11. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging–detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. J Clin Oncol 2011; 29: 3753–3760.
12. Kim DJ, Kim JH, Lim JS, et al. Restaging of Rectal Cancer with MR Imaging after Concurrent Chemotherapy and Radiation Therapy. RadioGraphics 2010; 30: 503–516. 13. Dzik-Jurasz A, Domenig C, George M, et al. Diff usion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. Lancet 2002; 360(9329): 307–308.

Pozn.



Pozn.



Pozn.

MR - technika vyšetření

- **Bez přípravy**
- **Rectum není distendované** – měnily by se vztahy k mezorektální fascii a okolním strukturám
- **UZ gel u malých tumorů**

- **T2 sekvence ve 3 rovinách:** sagitální, koronální a axiální (kolmé na průběh tumoru)
- **T1 sekvence:** transverzální rovina ve větším rozsahu pro detekci uzlin
- **DWI + ADC**
- **i.v. kontrastní látka** – názory na její podání nejsou jednotné

Beets-Tan RG, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol 2013; 23: 2522–2531.

Keller DS, et al., MRI-defi ned height of rectal tumours. BJS 2014; 101: 127–132.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

MR - úkol

- **identifikovat pacienty, kteří mají benefit z předoperační chemo-radioterapie – u stadia T3b a více**
- **plánování typu chirurgického výkonu – zejm. stanovení CRM = circumferential resection margin**
- **MR dosahuje specificity 92% pro predikci negativní CRM**

- **Hodnocení dle TNM klasifikace**

Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001; 357: 497–504

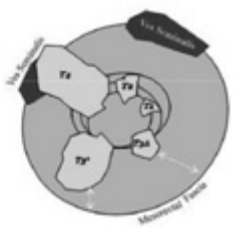
Kaur H, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. RadioGraphics 2012; 32: 389–409.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

T staging

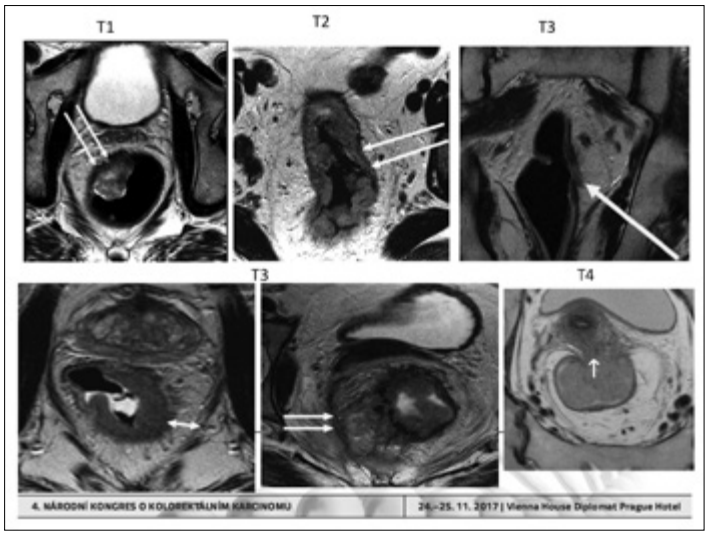
- **T1 - mukóza a submukóza (EUS)**
- **T2 - muscularis propria**
- **T3 - přes muscularis propria do serózy či mezorekta**
  - T3a <5mm za musc. propria
  - T3b >5mm za musc. propria
  - T3c >10mm za musc. propria
  - T3d mezorektální facie !!!
- **T4 - do okolních orgánů**
  - T4a do viscerálního peritonea
  - T4b do okolních orgánů
- **CRM – cirkumferenční okraj**



Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. AJR 2015; 205: W42–W55.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.



Pozn.

T staging

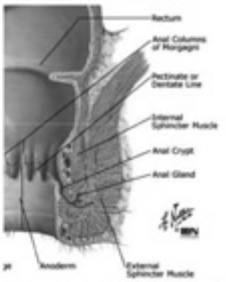
- horší schopnost odlišit T1 od T2 a T2 od časného T3
- MR přesná zejména pro pokročilejší stadia, EUS pro nižší
- důležitá pro stanovení mezorektální invaze, má prognost. význam !
- MR schopna posoudit vztah k sfinkterům a pánevnímu dnu a předpovědět bezpečnou resekční linii
- Odlišení infiltrace tumorem od fibrózy (tedy časné T3 od T2)
  - T3a + T2 - 5l přežití 85%
  - T3b – 5l přežití 54% !
- Tedy klíčové je rozpoznat hloubku invaze >5mm
- EMVI - extramurální vaskulární invaze – prognostický faktor

Kaur H, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. RadioGraphics 2012; 32: 389–409.
Sotiropoulos GP, et al. Magnetic resonance imaging in rectal cancer: A surgeon's perspective. World J Gastroenterol 2014 February 28; 20(8): 2030–2041.
Smith NJ, Shihab O, Arnaout A, et al. MRI for Detection of Extramural Vascular Invasion in Rectal Cancer. AJR 2008; 191(5): 1517–1522.

Pozn.

Specifika dolního rekta

- 0-5cm od anu – vrstva mezorektální fascie se zde výrazně zužuje až mizí
- Vnitřní svěrač, longitudinální svalová vrstva, intersfinkterický prostor a zevní sfinkter
- T1 – musí být intaktní muscularis propria vnitřního svěrače
- T2 – infiltrace vnitř. svěrače, ale intaktní intersfinkterický prostor
- T3 – infiltrace intersfinkterického prostoru či dosahuje 1mm k levátoru nad úrovní svěračů
- T4 – invaze zevního svěrače nebo levátoru nad etáží svěračů či invaze přilehlého orgánu



Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. AJR 2015; 205: W42–W55.

Pozn.

N staging

- N1a = 1 regionální uzlina
- N1b = 2-3 regionální uzliny
- N1c = depozita tumoru subserózně, na mezenteriu nebo neperitonealizované perirektální tkáni bez současných mts do regionálních uzlin
- N2a = 4-6 regionálních uzlin
- N2b = > 7 regionálních uzlin
- CAVE - Uzliny v retroperitoneu nebo třísle jsou M1 !!!

Jhaveri KS, Hosseini-Nik H. MRI of Rectal Cancer: An Overview and Update on Recent Advances. AJR 2015; 205: W42–W55.

Pozn.

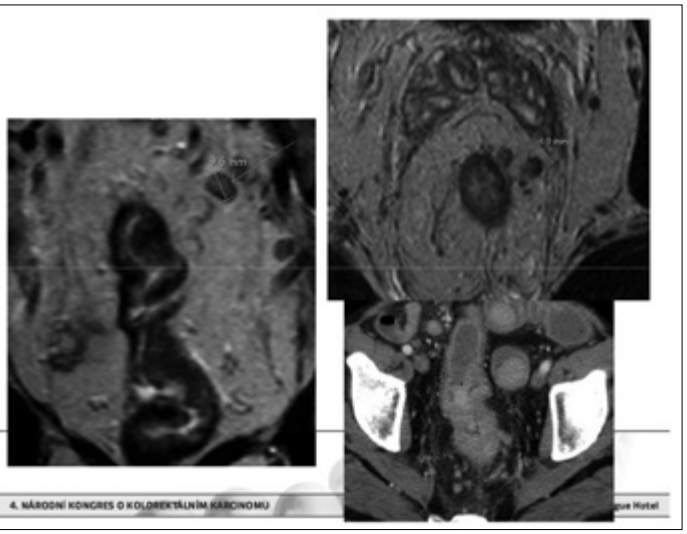
N staging

- u MR optimální cutoff velikostních kritérií je 5mm (senz. 81%, spec. 68%),
- nutná ale i morfologická kritéria / malignita: nehomogenní signál, nepravidelné kontury (senz. 85%, spec. 95%)
- vyšší senz. i spec. při kombinaci T2 a DWI

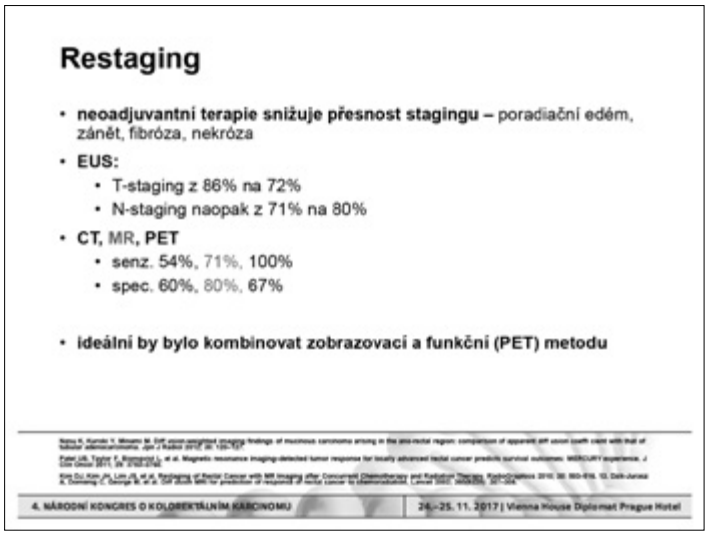
Kaur H, et al. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. RadioGraphics 2012; 32: 389–409.

Klessen Ch, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. Eur Radiol 2007; 17: 379–389.

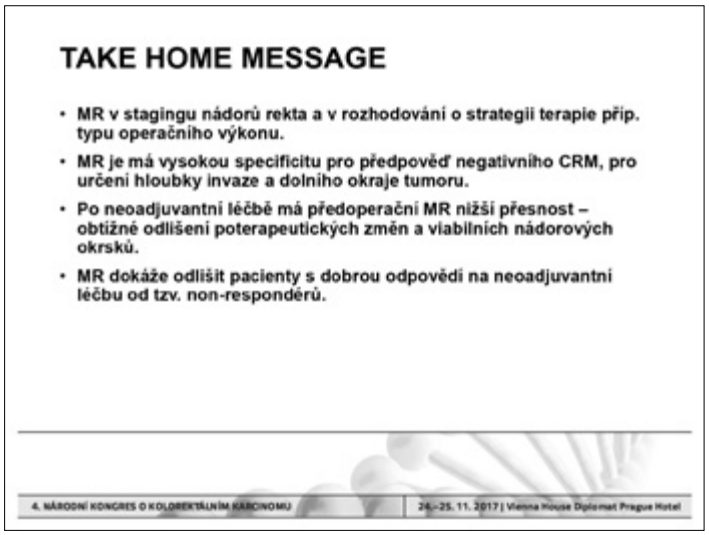
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Pozn.

Neoadjuvantní terapie – kdy, proč a komu?

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.
Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno

Take home message

1. Cílem (neoadjuvantní) léčby je především snížení rizika lokální recidivy.
2. Dále dosažení operability a umožnění R0 resekce u pokročilých tumorů zejména tam, kde je postižena mezorektální facie (MRF +) nebo u stadií T4, kde je riziko pozitivity cirkumferenčního resekčního okraje.
3. Dalším cílem je snaha o zachování funkce svěrače u nízce sedících tumoru, kde hrozí riziko trvalé stomie.
4. Radioterapie musí být prováděna na moderních systémech.

Spoluautoři: Lukáš Bobek, Petr Pospíšil
Klinika radiační onkologie LF MU a MOÚ, Brno; Masarykův onkologický ústav, Brno

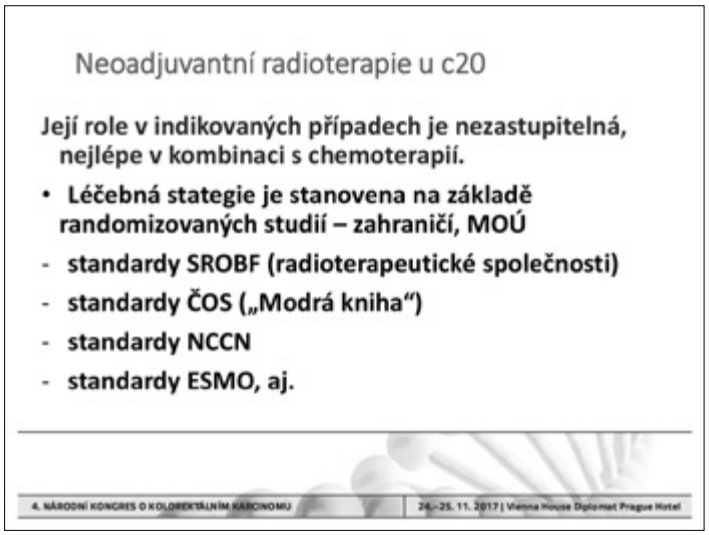
Pro stanovení léčebné strategie je nezbytná přesná diagnostika určující rozsah, umístění tumoru konečníku, stav mízních uzlin, potenciální cirkumferenční resekční okraj (CRM) podle případné infiltrace perirektální tukové tkáně, event. postižení mezorektální fascie (MRF). Důležité je určení vzdálenosti tumoru od anu (za tumory rekta se pokládají tumory do 15 cm při měření od análního okraje), hodnota se liší podle použité metody – u rigidní či flexibilní endoskopie je to od análního okraje u MR je to od anorektální jukce, roli hraje i poloha pacienta při vyšetřování (tab. 1). Tab. 1. Stanovení vzdálenosti od anu v závislosti na požité diagnostické metodě Lokalizace tumoru Rigidní rektoskopie Flexibilní endoskopie MR Dolní rektum do 5 cm do 5 cm do 4 cm Střední rektum > 5 až 10 cm > 5 až 10 cm > 4 až 10 cm Horní rektum > 10 až 15 cm > 10 až 15 cm > 8 až 12 cm Referenční bod měření Anální okraj Anální okraj Anorektální junkce Léčebná strategie Cílem léčby je maximálně omezit riziko reziduální choroby a tím zvýšit možnost lokální kontroly. Dalším cílem je zachování funkce svěrače a minimalizovat akutní a pozdní vedlejší nežádoucí účinky léčby. Pacienti s karcinomem konečníku mají být došetřováni a následně léčeni na pracovištích, která mají dostatek zkušenosti s léčbou tohoto onemocnění především v rámci Komplexních onkologických center (KOC). Léčebná strategie má být stanovena na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu. Před zahájením je nutno určit přesný rozsah onemocnění (dokončený staging), stanovit TNM klasifikaci, vztah tumoru k mezorektální fascii (MRF) a její případné postižení, velikost tumoru, jeho lokalizaci a vzdálenost od análního okraje. Chirurgická léčba Základem lokální léčby karcinomu rekta je radikální chirurgický zákrok. V případě neadjuvantní léčby je nutné stanovit optimální načasování chirurgického výkonu. Načasování (timing) operace po krátkém kurzu předoperačního ozáření (5x5 Gy) je na 7. – 9. den po zahájení radioterapie, tedy odstup 2-4 dny od ukončení ozáření. Interval mezi ukončením normofrakcionované chemoradioterapie a chirurgickým výkonem má být 6-8 týdnů. U starších pacientů (> 80 let) nebo pacientů v horším celkovém stavu, kteří nemohou být léčeni normofrakcionovanou chemoradioterapií, může být operace odložena 6-8 týdnů po skončení akcelerovaného předoperačního ozáření (5x5 Gy). Nicméně u pacientů s operabilním tumorem v dobrém celkovém stavu zůstává tento postup experimentální a je předmětem probíhajících studií. V případě, že po předoperační chemoradioterapii dojde ke klinicky kompletní odpovědi primárního tumoru, standardním postupem zůstává totální mezorektální excize (TME). I když se po provedené lokální excizi jizvy prokáže patologická kompletní odpověď tumoru (pCR) nelze menší výkon než TME považovat za standardní. Systémová terapie Systémová léčba je určena standardy České onkologické společnosti (ČOS ČLS JEP: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění; www.linkos.cz). Systémová léčba nachází uplatnění jak v adjuvanci, tak v léčbě metastatického onemocnění, u karcinomu rekta potom také v léčbě neoadjuvantní v kombinaci s radioterapií. Radioterapie V léčebné strategii má své pevné místo radioterapie. V současné době se v léčebné strategii karcinomu konečníku radioterapie používá především v neoadjuvantním a adjuvantním podání. Zevní radioterapie je indikována pro nádory rekta do vzdálenosti 15 cm od análního okraje, tumory lokalizované výše jsou většinou léčeny jako karcinom colon (sigmoidea) s výjimkou tumorů invadujících do přilehlých pánevních orgánů a struktur nebo peritoneálního ohbí (individuální zvážení předoperační radio(chemo)terapie. Předoperační radioterapie Cílem (neoadjuvantní) léčby je především snížení rizika lokální recidivy. Dále dosažení operability a umožnění R0 resekce u pokročilých tumorů zejména tam, kde je postižena mezorektální facie (MRF +) nebo u stadií T4, kde je riziko pozitivity cirkumferenčního resekčního okraje. Dalším cílem je snaha o zachování funkce svěrače u nízce sedících tumoru, kde hrozí riziko trvalé stomie. Existují dva způsoby předoperační radioterapie: 1. Standardní kurs radioterapie s dávkou 45-50,4 Gy v 25-28 frakcích s operací odloženou o 6-8 týdnů, zpravidla v kombinaci se systémovou terapií – chemoterapií (experimentálně i s biologickými preparáty) – s 5-Fu formou kontinuální infúze (lépe než bolus) nebo s perorálními 5-Fu prekursory (kapecitabin nebo uracil-tegafur – UFT) 2. Akcelerovaný režim radioterapie 5×5 Gy následovaný okamžitým chirurgickým zákrokem. Předoperační radioterapie standardní frakcionací (5×1,8-2,0 Gy/týden) je indikována u lokálně pokročilých nádorů (T3, T4), v případě průkazu patologických (postižení) lymfatických uzlin, u nízce sedících tumorů a dále u hraničně resekabilních nebo neresekabilních nádorů s cílem redukce primárního nádoru. Výhodou delšího kurzu radioterapie je šance redukce objemu tumoru (downstaging, downsizing), případně i dosažení kompletní patologické remise, zlepšení resekability tumoru, zvýšení šance na svěrač záchovný operační postup. Akcelerovaný režim předoperační radioterapie (5×5,0 Gy/týden) může být indikován u vybraných pacientů s operabilními nádory. Není vhodný u hraničně operabilních tumorů, protože nelze očekávat redukci nádorového objemu (downstaging, downsizing). Předpokládanou výhodou akcelerovaného režimu je redukce možnosti peroperační diseminace. Výhodou je krátká předoperační doba léčby ve srovnání s dlouhodobým kurzem chemoradioterapie. Avšak v poslední době se ukazuje, že i po krátkém kurzu předoperačního ozáření lze redukci nádoru očekávat, pokud je operace odložena o 6-8 týdnů. Tento přístup zatím nelze považovat za standardní, ale je ho možné individuálně zvažovat u starších pacientů nebo u pacientů se závažnými komorbiditami, kteří nemohou podstoupit klasickou chemoradioterapii (probíhající švédská studie). Teoretickou nevýhodou akcelerované radioterapie je vyšší riziko vzniku pozdních ireverzibilních změn orgánů v oblasti pánve (poslední literární údaje však toto nepotvrzují). Pro určení operability před akcelerovanou neoadjuvantní radioterapií 5×5,0 Gy je nutné provedení MR vyšetření ke stanovení operability (negativní radiální resekční okraj, CRM). Akcelerovanou radioterapií se aplikuje obvykle nejčastěji dávka 25,0 Gy

v 5 frakcích od pondělí do pátku. Cílové objemy jsou stejné jako v případě dlouhého kurzu RT (bez boost). Operaci je nutno provést do 72 hodin od ukončení radioterapie, dříve než se plně projeví její akutní toxicita. Použití krátkého či dlouhého kurzu (chemo)radioterapie je rovnocenné tam, kde redukce nádorového objemu není nutná a také tam, kde není postižena mezorektální fascie. Oproti tomu provedení krátkého kurzu RT je mnohem jednodušší a nákladově efektivnější. Bylo prokázáno, že předoperační chemoradioterapie následovaná adjuvantní chemoterapií ve srovnání s pooperační chemoradioterpií a adjuvatní chemoterapií výrazně snižuje riziko lokální recidivy, má nižší akutní i pozdní toxicitu a dává větší šanci na chirurgické postupy zachovávající svěrač a tedy zlepšuje funkční výsledky u nízce umístěných nádorů konečníku. Avšak vzdálené recidivy a celkové přežití jsou u obou postupů podobné. Neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie V současné době se prosazuje v neoadjuvantní i adjuvantní léčbě zhoubných nádorů konečníku konkomitantní chemoradioterapie (výhledově i s kombinací biologických cílených preparátů, např. bevacizumab). Randomizovanými studiemi je potvrzeno dosahování lepších léčebných výsledků po aplikaci kombinované neoadjuvantní konkomitantní chemoradioterapie. Konkomitantní chemoradioterapie je zatížena vyšší toxicitou a proto musí být její indikace pečlivě zvažována (zvl. u pac. vyššího věku s interkurentními chorobami). Konkomitantní chemoradioterapie může být zvažovanou léčebnou modalitou u inoperabilní lokální recidivy karcinomu konečníku u nemocných, kde zatím radioterapie nebyla provedena. Přidáním systémové chemoterapie k předoperační radioterapii se zvyšuje míra kompletních patologických remisí i dosažení downstagingu tumoru. Radioterapie je aplikována standardní frakcionací 5×1,8-2,0 Gy/týden. K potenciaci účinku radioterapie se standardně využívá kontinuálně aplikovaný 5-fluorouracil v 1. a 5. týdnu radioterapie (500-1000 mg/m2 i.v. kont., den 1.-5.). Další možností je konkomitantní aplikace kapecitabinu. Kapecitabin je aplikován v průběhu radioterapie (i během víkendů) dvakrát denně 825 mg/m2 (další možností je aplikace 900 mg/m2 nebo 825 mg/m2 v dny radioterapie). Další možností je kombinace FuFA. Nevýhodou neoadjuvantní radioterapie standardní frakcionací (5×1,8-2,0 Gy/týden, 46-50 Gy, celkem 4-6 týdnů) je oddálení termínu operace. Chirurgické řešení je doporučováno provést aspoň 6-8 týdnů po ukončení neoadjuvantní standardně frakcionované radioterapie (vhodné je i přešetření stagingu), kdy se plně projeví účinek neoadjuvantní terapie. Odezní akutní postradiační změny a ještě se neprojeví chronické změny normálních tkání po ozáření. Pozn: U schématu s kapecitabinem nejsou zatím ukončeny studie 3. fáze klinického zkoušení, ale předběžné výsledky jsou značně přesvědčivé. Kapecitabin t.č. může v ČR předepsat onkolog u nemocných s nemožností žilního přístupu v neoadjuvantním podání v kombinaci s radioterapií u nemocných s karcinomem rekta stadia Dukes B, C. Neoadjuvantní léčba u karcinomu rekta je doporučena: Středně pokročilá stadia: cT3c-d MRF- cN0/N+, horní/střední třetina, nebo ≥cT3a MRF- cN0/N+, dolní třetina Indikována buď krátká RT, nebo CHT-RT (obě varianty možné; více se preferuje CHT-RT). Pokud jde o snížení rizika lokální recidivy, oba režimy mají podobnou efektivitu, srovnatelná je i pozdní toxicita. Výhodou zkrácené RT je především nižší akutní toxicita. Lokálně pokročilá stadia: cT3 MRF+ nebo cT4 nebo cN+ laterální pánevní (LU v povodí a. rectalis media, a. obturatoria, a. iliaca interna) Indikována předoperační CHT-RT, pak operační řešení s odstupem 6-8 týdnů. V případě vyššího věku nebo u pacientů se závažnými komorbiditami možno zvážit i krátký kurz RT s odloženou operací po 6-8 týdnech. Závěr Cílem (neoadjuvantní) léčby je především snížení rizika lokální recidivy. Dále dosažení operability a umožnění R0 resekce u pokročilých tumorů zejména tam, kde je postižena mezorektální facie (MRF +) nebo u stadií T4, kde je riziko pozitivity cirkumferenčního resekčního okraje. Dalším cílem je snaha o zachování funkce svěrače u nízce sedících tumoru, kde hrozí riziko trvalé stomie.

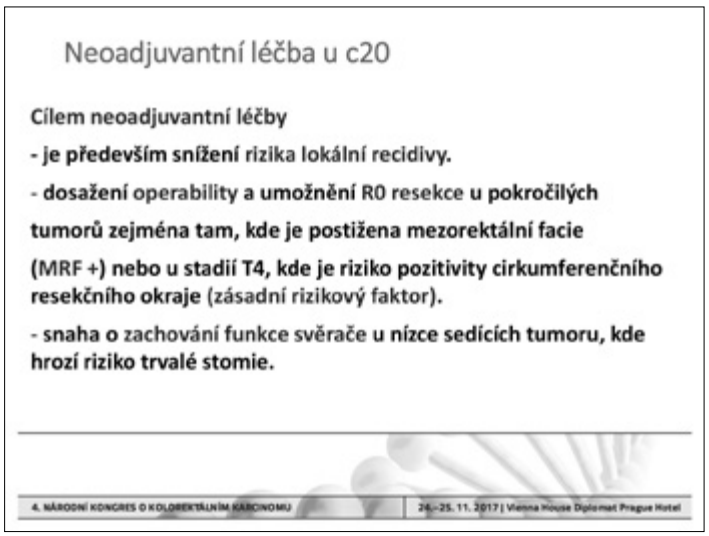
Literatura

1. Doleželová H, Ondrová B, Hynková L. Moderní radioterapie v léčbě kolorektálního karcinomu. In: Vyzula R, Žaloudík J, et al. Rakovina tlustého střeva a konečníku. Praha: Maxdorf 2007: 205-217
2. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010; 21(Supl. 5): www.esmo.org
3. Šlampa P a kol. Radiační onkologie v praci. MOÚ, 2014, s 79-94
4. Swellengrebel HA, Marijnen CA, Verwall VJ et al. Toxicity and complications of preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. Br J Surg, 2011; 98(3): 418-426
5. Schmoll, H. J.; Van Cutsem, E. ; Stein, A.; Valentini, V.; Glimelius, B. Et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012 Oct; 23(10): 2479-516
6. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectalcancer: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2009 Jun 15; 124(12): 2966-72
7. De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation alone for stage III and IV resectable rectal cancer. 2013. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28
8. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2010 Nov; 12(11): 1075-83
9. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Påhlman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer.Br J Surg. 2010 Apr;97(4):580-7
10. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, et al:Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant comorbidity. Radiother Oncol 92:210-214, 2009
11. Banerjee, R, Chakraborty S, Nygren I, Sinha R: Small Bowel Dose Parameters Predicting Grade ‡3 Acute Toxicity in Rectal Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemoradiation: An Independent Validation Study Comparing Peritoneal Space Versus Small Bowel Loop Contouring Techniques. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 85, No. 5, pp. 1225e1231, 2013
12. Wan J, Liu K, Li K, Li G,Zhang Z: Can dosimetric parameters predict acute hematologic toxicity in rectal cancer patients treated with intensity-modulated pelvic radiotherapy? Wan et al. Radiation Oncology (2015) 10:162

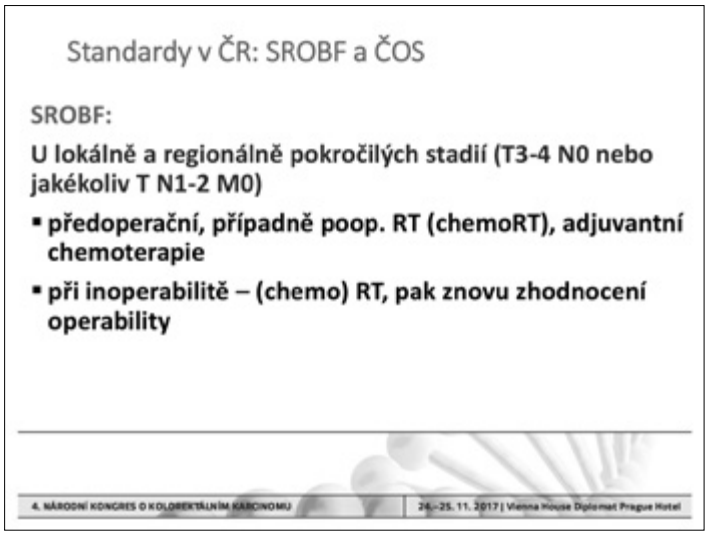
Pozn.



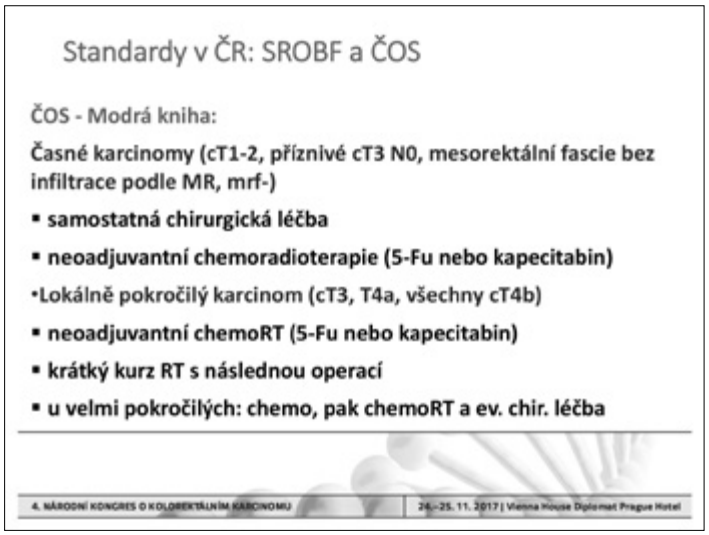
Pozn.



Pozn.

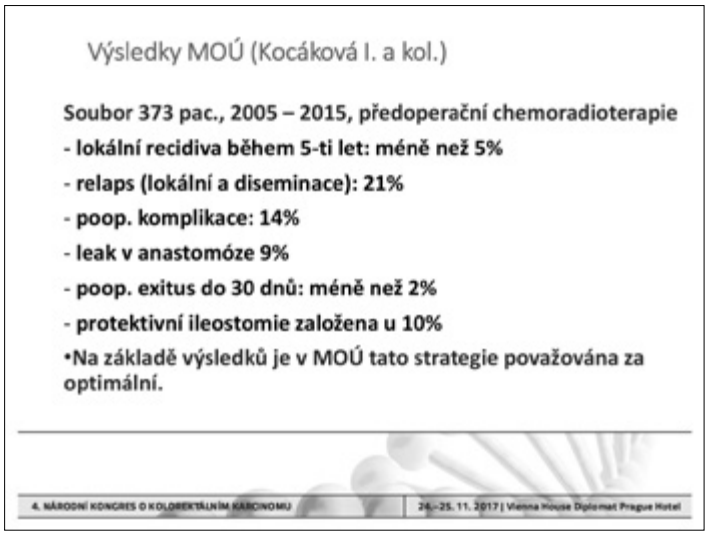


Pozn.

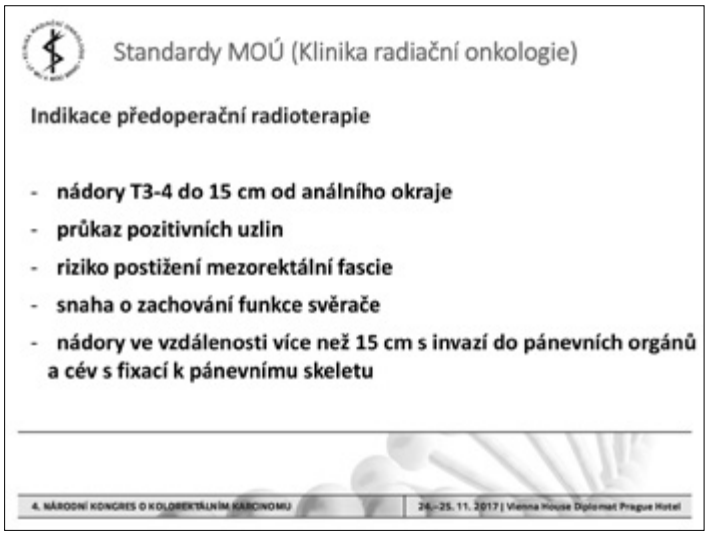


Pozn.

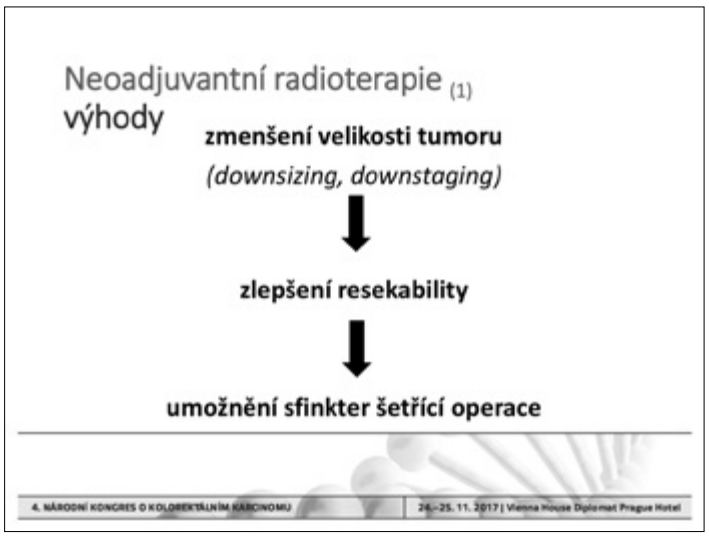
Pozn.



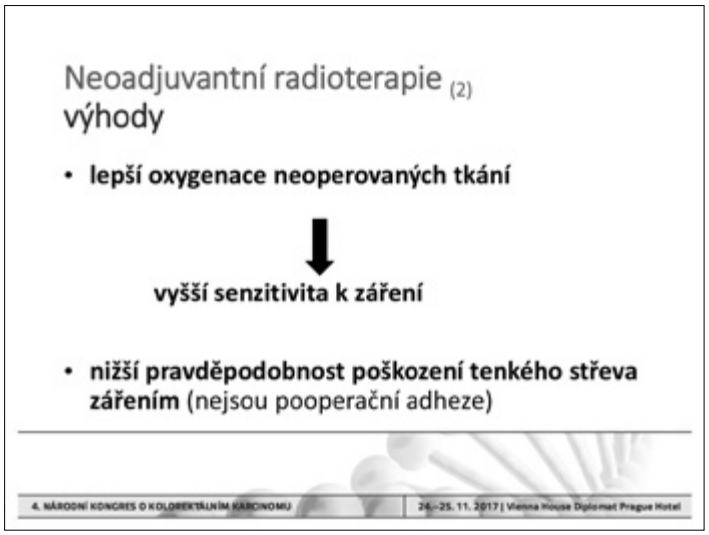
Pozn.



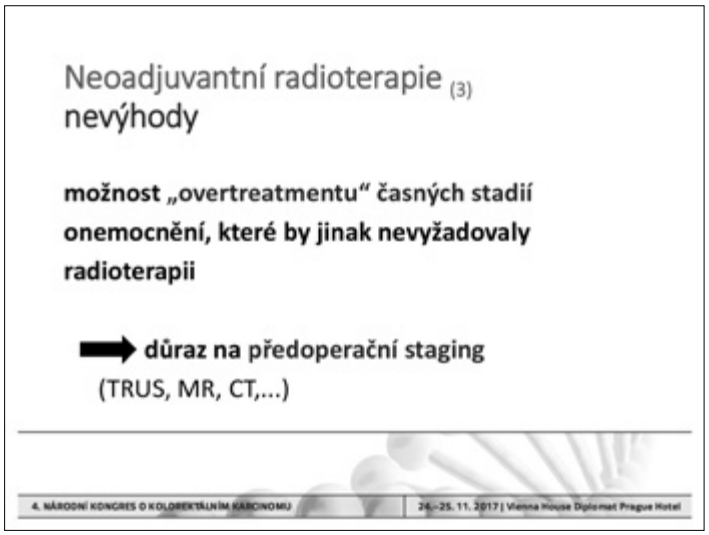
Pozn.



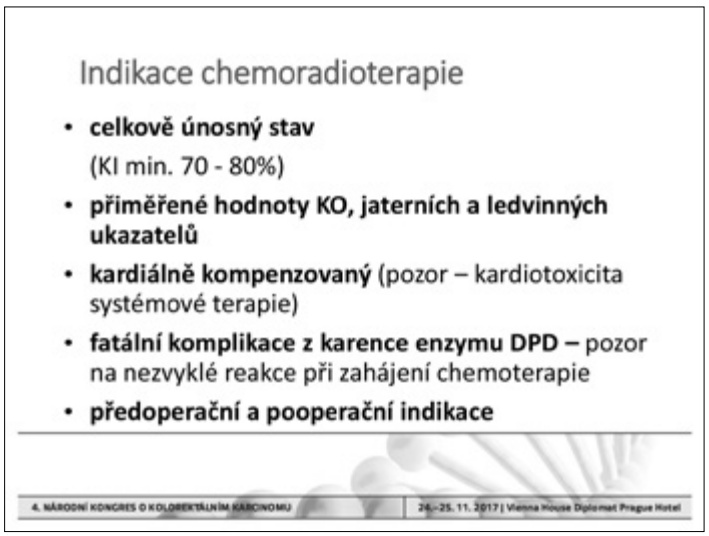
Pozn.



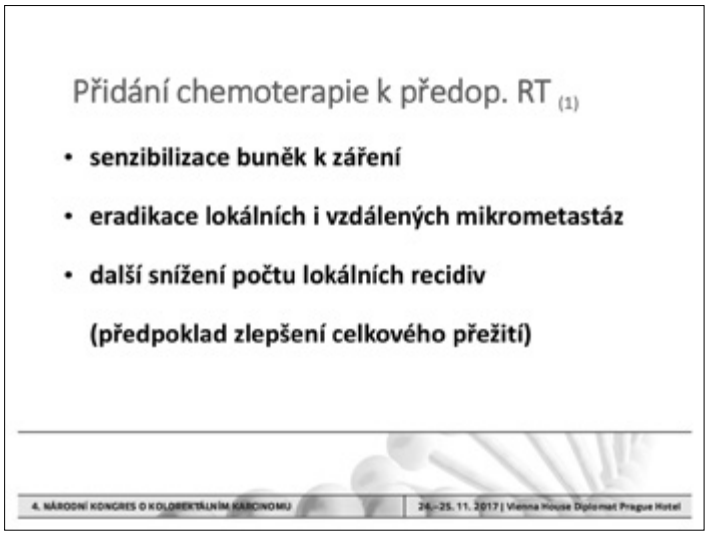
Pozn.



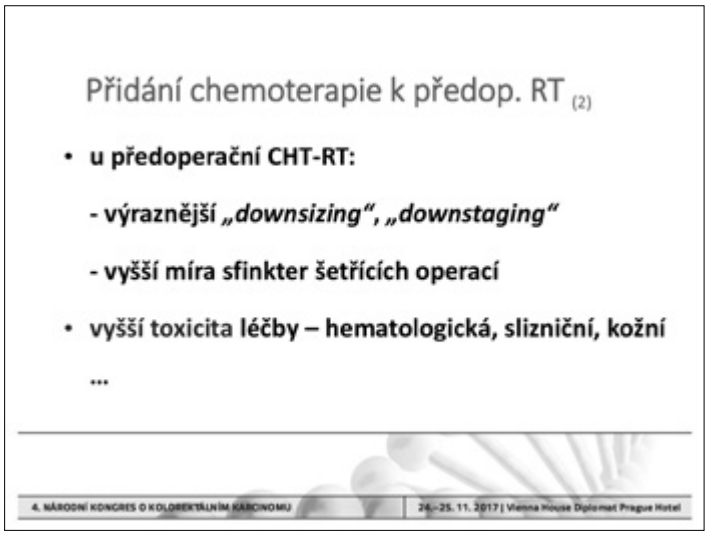
Pozn.



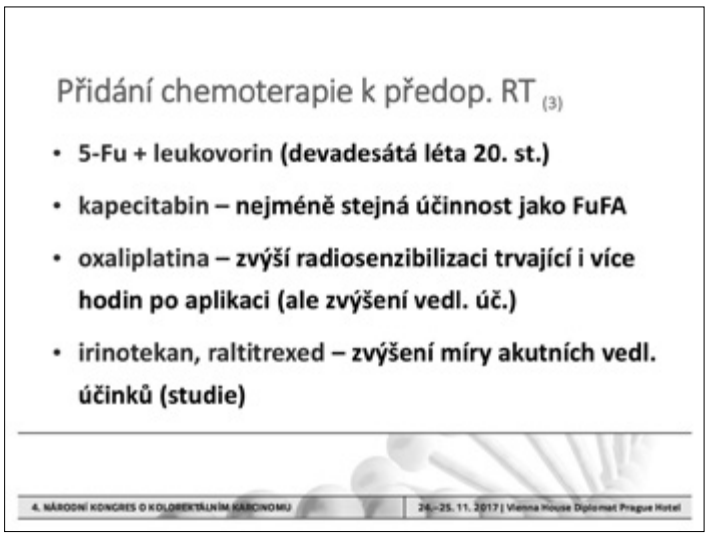
Pozn.



Pozn.



Pozn.



Pozn.

Přidání chemoterapie k předop. RT (5)

Biologická léčba

- **bevacizumab a cetuximab**
- **klinické zkoušení fáze II - III**
- **nelze podat jednoznačné klinické doporučení**
- **zpravidla v kombinaci s kapecitabinem, ale i jinými cytostatiky (oxaliplatina)**

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Neoadjuvantní radioterapie (1)

Standardní frakcionace 5 x 1,8-2,0 Gy/týden; (5 týdnů)
operace 6. – 8. týden po ukončení RT

Výhoda (proti akcelerované RT 5 x 5 Gy – v jednom týdnu)

- **zmenšení objemu tumoru** *(„downsizing")*

Relativní výhody

- **nižší riziko pozdních ireverzibilních účinků radioterapie** (fibrózy, lymfedémy, moč. potíže aj.)
- **nižší riziko akutních pooperačních komplikací**

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Neoadjuvantní radioterapie (2)

Akcelerovaná RT 5 x 5 Gy (bez CHT)

Biologická účinnost 37,5 Gy standardní frakcionací (5x1,8 Gy/týden)

- **u operabilních stadií (vhodné ověřit MR vyšetřením), předpoklad neg. CRM (více 2 mm)**
- **stejné cílové objemy jako u protrahované RT**

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Neoadjuvantní radioterapie (3)

Akcelerovaná RT 5 x 5 Gy (bez CHT)

- **nelze očekávat zmenšení objemu tumoru** *(„downsizing“)* **- operace ihned po RT (do 11 dnů)**
  - nebo lze vyčkat efektu RT 6-8 týdnů (zmenšení Tu)
- **metoda se vrací do léčebné strategie**
- **organizační, ekonomický, psychologický efekt**

Pozn.

Neoadjuvantní radioterapie (4)

Akcelerovaná RT 5 x 5 Gy - indikace

- **starší pacienti (kratší doba léčby)**
- **pacienti s komorbiditami (nemohou mít chemo)**
- **individuálně zvažovaná indikace (diseminace)**
- **předoperační MR vyšetření bez průkazu postižení mezorektální fascie**
- **především nízko sedící tumory**

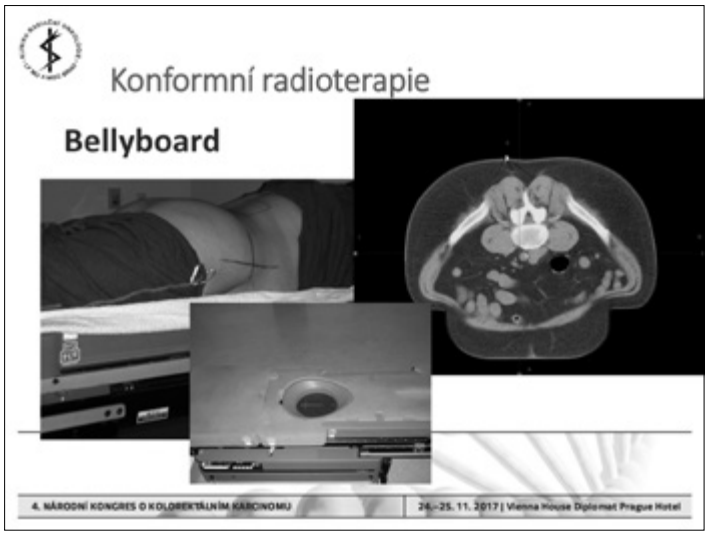
Pozn.

Srovnání „krátké“ RT a protrahované CHT-RT

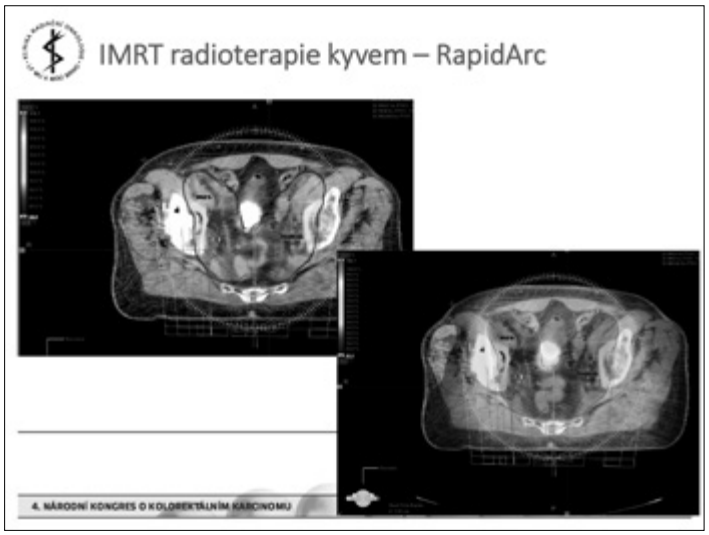
- **Akutní toxicita - konvenční CHT-RT má vyšší akutní toxicitu než krátká RT** *(p<0,001)*
- **Chirurgické/pooperační komplikace – nejsou rozdíly** *(p=0,85-0,26)*
- **Lokální recidivy – nejsou rozdíly** *(p=0,21-0,24)*
- **Parametry přežití – nejsou rozdíly v OS** *(p=0,59-0,96),* **DFS** *(p=0,82)*
- **Pozdní toxicita - nejsou rozdíly v toxicitě celkové ani v G III-IV** *(p=0,36-0,84),* **anorektální dysfunkcích** *(p=0,52),* **ani funkcích sexuálních** *(p=0,56-0,1)*

- *Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Kryj M, et al.*
- *Ngan S, Fisher R, Goldstein D, Solomon M, Burmeister B, Ackland SP, et al.*

Pozn.



Pozn.



Pozn.

Best of ASTRO 2016 – Rectal Cancer (1)

- dist. a stř. třetina rekta, T3-4 +/- N+, analýza prvních 100 pac. (po 3 letech)
- 5 x 5 Gy + následně 4x CAPOX (kapecitabin, oxaliplatina)
- 25 x 2 Gy konkomitantně s kapecitabinem
- vyšší akutní toxicita G III (26,6% vs 5,9%)
- v exp. rameni vyšší pCR (90 vs 10%) a R0 (93 vs 47%) – vliv chemoterapie?

Komentář:

- přidání chemoterapie po krátkém kurzu RT je kontroverzní
- studie se samostatnou neoadjuvantní chemoterapií ?
- NCCN nedoporučuje krátký kurz RT u stadia T4
- je nutná neoadjuvantní RT u nádorů T3 N- dle MR?

The initial Results for a Phase 3 of Short-Term vs Long-Term Chemoradiation Therapy in Locally Advanced Rectal Cancer (STELLAR Trial) *Tang Y et al., Peking, China*

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Best of ASTRO 2016 – Rectal Cancer (2)

trametinib = Mekinist® – v léčbě mal. melanomu s mutací BRAF genu

- karcinom rekta st. II, III s mutacemi, 35 pac.
- 50,4 Gy, operace za 4-6 týdnů
- konkomitantně trametinib + 5 Fu (postupné navyšování trametinibu)
- kombinace nezvyšovala akutní toxicitu
- dosáhnuto v 43% pCR

•Komentář:

- Trametinib se ukazuje jako slibný radiosenzibilizátor

Phase 1 Study of Trametinib and Neoadjuvant chemoradiation in Locally Advanced Rectal Cancer with KRAS, BRAF or NRAS Mutations *Ying WU Ch.S. et al., Columbus, Ohio*

Pozn.

Kompletní celková remise po CH-RT

Long-term Outcome of an Organ Preservation Program After Neoadjuvant Treatment for Rectal Cancer. *Martens MH et al., Maastricht*

- 2004-2014, soubor 100 pac. s kompl. nebo téměř kompl. remisí (prokázáno digitálně, MR, TRUS) po chemoradioterapii
- pečlivé sledování nebo transanální endoskopická mikrochirurgie (TEM)
- 15 pac. se rozhodlo pro TEM
- 15 pac. mělo lokální nebo regionální relaps
- 3-leté přežívání 96%, lokální kontrola 87%, bez kolostomie 95%

•Závěr

- U vybraných pac. s koml. CR (nebo téměř) lze za pečlivého sledování (endoskopicky, MR) nabídnout uvedený konzervativní postup jako alternativu k radikálnímu chirurgickému zákroku

- *J Natl Cancer Inst, Aug 10, 2016*

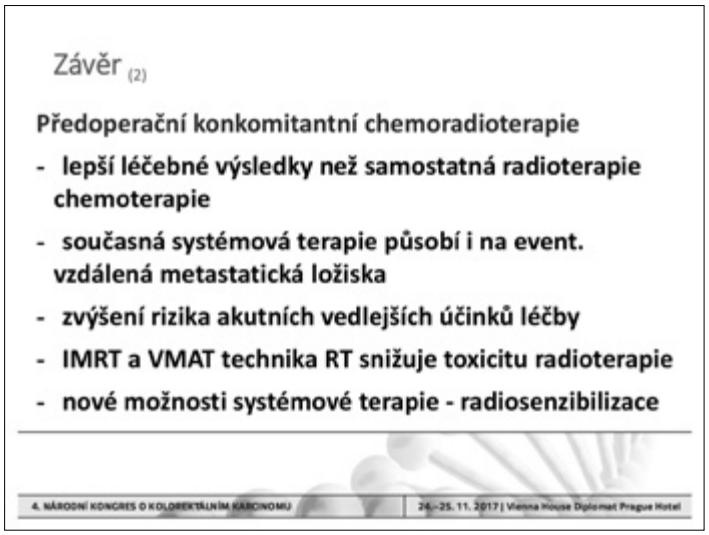
Pozn.

Závěr (1)

Předoperační konkomitantní chemoradioterapie

- **její význam pro lokální kontrolu je signifikantní, potvrzeno mnoha studiemi**
- **u lokálně pokročilých karcinomů rekta zvyšuje možnosti R0 resekce a zachování svěrače**
- **možnost R0 resekce zvyšuje jak protrahovaná, tak akcelerovaná RT s odstupem 6-8 týdnů po RT**

Pozn.


Závěr (2)
Předoperační konkomitantní chemoradioterapie
- lepší léčebné výsledky než samostatná radioterapie chemoterapie
- současná systémová terapie působí i na event. vzdálená metastatická ložiska
- zvýšení rizika akutních vedlejších účinků léčby
- IMRT a VMAT technika RT snižuje toxicitu radioterapie
- nové možnosti systémové terapie - radiosenzibilizace
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Postup po dosažení kompletní remise po neoadjuvantní léčbě karcinomu rekta

MUDr. Radka Lohynská, Ph.D.
Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Take home message

1. Záchovný protokol přináší u přesně definované skupiny pacientů s kompletní klinickou odpovědí (normální nález na MR, rektoskopii, p.r., onkomarkery) benefit v podobě zachování svěrače a dobrých dlouhodobých funkčních výsledků u cca 60-70%

2. Riziko lokoregionální recidivy u ww je v 5 letech sledování 30-40% a většina recidiv se vyskytne do 1 roku od radioterapie.

3. V souboru pacientů léčených ve FN Motol kompletní patologické remise dosáhne jen malá část pacientů (7%).

4. Při dodržení pravidelného sledování, včasném záchytu a řešení lokální recidivy je dle publikovaných dat celkové přežití nezhoršeno.

Spoluautoři: Jiří Hoch[1]; Vlastimila Čmejlová[2]; Filip Pazdírek[1]
[1]Chirurgická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha; [2]Onkologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Léčba lokálně pokročilého adenokarcinomu rekta klinického stadia II a III je multimodální, sestávající z neoadjuvantní chemoradioterapie (CHRT) následované po minimálně 4 týdenním intervalu resekcí rekta s totální mesorektální excisí (TME). Po neoadjuvatní léčbě dochází v nádoru k různému stupni regrese od žádné až po kompletní odpověď, kdy nádor není v preparátu již přítomen (hodnocení nejčastěji podle Dworaka či Rödela). Dle publikovaných dat dosáhne po neoadjuvantní chemoradioterapii 10-25% pacientů kompletní patologické odpovědi, tato skupina pacientů má výbornou prognózu (cca 90 % pacientů je v remisi po 5 letech od operace).

U části pacientů nelze nádor po CHRT detekovat klinicky, endoskopicky ani zobrazovacím vyšetřením. Jedná se o kompletní klinickou odpověď. U těchto nemocných lze nabídnout záchovný protokol.Od roku2004 byla publikována řada studií, kdy selektovaná skupina pacientů s kompletní klinickou odpovědí po CHRT nebyla operována a nemocní byli jen sledováni (watch and wait). Čím pokročilejší je vstupní nález, tím je šance na dosažení kompletní remise nižší. V průběhu 5 let dochází k lokální recidivě u 30-40 % pacientů. U více než poloviny z nich se tato recidiva prokázala během prvního roku sledování. U většiny těchto pacientů byl nádor radikálně chirurgicky odstraněn. Nebyl zaznamenán významný rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami. Nejsou provedeny randomizované studie, dostupná data jsou retrospektivní. Pro určitou selektovanou skupinu pacientů s karcinomem distální třetiny rekta přináší watch and wait postup benefit (zachování funkčního svěrače bez nutnosti stomie a nulovou perioperační morbiditu a mortalitu).

V evropských doporučeních ESMO pro léčbu karcinomu rekta platných od roku 2013 je svěrač šetřící přístup zmíněn jako léčebná možnost u pacientů s kompletní klinickou odpovědí u adenokarcinomu rekta (cT1-2-3 N0-1-2 MRF-) a pro ostatní pacienty s vysokým rizikem perioperačních komplikací.

V hodnocení kompletní klinické odpovědi je zásadní normální nález při vyšetření per rectum, normální nález na rektoskopii, nezvýšené hodnoty onkomarkeru CEA a normalizace nálezu na MR pánve. Na MR je důležité srovnání primárního tumoru a případné lymfadenopatie před léčbou a po ní, doplněné i zhodnocením perfúze. Po dosažení kompletní klinické odpovědi a konservativního postupu bez operace doporučují někteří autoři aplikaci adjuvantní chemoterapie (Maas et Lambregts aplikovali 6 cyklů XELOX u pacientů s pozitivními uzlinami při primárním stagingu, Habr-Gama publikovala v některých článcích po dosažení kompletní remise adjuvantní chemoterapii 3x FUFA).
V pravidelné dispenzarizaci by mělo být prováděno vyšetření per rectum, endoskopické vyšetření, MR rekta, hladina CEA. K vyloučení systémového relapsu CT hrudníku, břicha a pánve (Tab 1). Součástí dispenzarizace by mělo být statistické hodnocení výskytu lokální recidivy a přežití bez nemoci u tohoto nestandardního postupu ve srovnání se skupinou nemocných operovaných, u nichž byla prokázána kompletní patologická remise.

Tabulka 1: Doporučení sledování po klinické kompletní odpovědi

rok	CEA	p.rectum	endoskopie	MR	CT HBP
1	4×	4×	4×	4×	2×
2	4×	2×	2×	2×	1×
3	4×	2×	2×	2×	1×
4	2×	2×	2×	2×	1×
5	2×	2×	2×	2×	1×

Na závěr lze shrnout, že pacienti, kteří po neoadjuvantní CHRT dosáhnou kompletní patologické remise, mají nejlepší prognózu. A části pacientů s kompletní klinickou odpovědí lze nabídnout konservativní postup. Záchovný protokol u adenokarcinomu rekta se na základě řady studií zdá být v určité striktně definované skupině pacientů s cCR po neoadjuvant **ní** chemoradi oterapii při dodržení pravidelného follow-upu onkologicky bezpečný.

Literatura

1. Habr-Gama, A., et al., Baseline T Classification Predicts Early Tumor Regrowth After Nonoperative Management in Distal Rectal Cancer After Extended Neoadjuvant Chemoradiation and Initial Complete Clinical Response. Diseases of the Colon & Rectum: June 2017, Volume 60, Issue 6, p 586–594.
2. Maas, M., et al., Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. Lancet Oncol, 2010. 11(9): p. 835-44.
3. Habr-Gama, A., et al., Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. Ann Surg, 2004. 240(4): p. 711-7; discussion 717-8.
4. Habr-Gama, A., et al., Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation: impact of salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. 88(4): p. 822-8.
5. Maas, M., et al., Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(35): p. 4633-40.
6. Dalton RS, Velineni R, Osborne ME, Thomas R, Harries S, Gee AS, Daniels IR. A single centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? Colorectal Dis 2012; 14: 567-571
7. van Heeswijk MM: DWI for Assessment of Rectal Cancer Nodes After Chemoradiotherapy: Is the Absence of Nodes at DWI Proof of a Negative Nodal Status? AJR 2017; 208:W1–W6.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU

FN MOTOL

24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel

Postup po dosažení kompletní remise u ca rekta po neoadjuvantní léčbě

MUDr.Lohynská Radka, Ph.D.[1], Prof.MUDr. Hoch Jiří, Dr.Sc. [2], MUDr.Čmejlová Vlastimila[1], MUDr.Pazdírek Filip[2]

[1]Onkologická klinika 2.LF UK a FNM Praha
[2]Chirurugická klinika 2.LF UK a FNM Praha

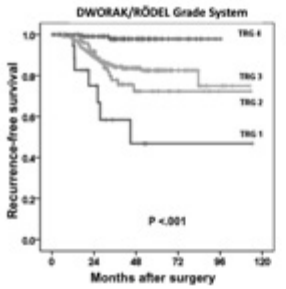
Pozn.

Definice CR

- **Patologická kompletní remise - ypCR (ypT0 ypN0)**
  = absence neoplastických buněk v chirurgickém resekátu po neoadjuvantní CHRT
- **Klinická kompletní remise – ycCR (ycT0 ycN0)**
  = tumor ani lymfadenopatie nejsou po neoadjuvantní léčbě zjistitelné na zobrazovací a endoskopické metodě po neoadjuvantní léčbě

Pozn.

Stupeň nádorové regrese po neoadj. léčbě



Tumor Regression Grade 4 – kompletní patologická regrese

Grade 3 – nad 50% regrese

Grade 2 – 25-50% odpověď

Grade 1 – do 25%

Grade 0 – není žádná regrese

Trakarnsanga A et al: Comparison of tumor regression Grade Systems for locally Advanced rectal cancer After Multimodality treatment; J Natl Cancer Inst. 2014 Oct; 106(10)

Pozn.

Kompletní patologická odpověď - ypT0 prognosticky nejpříznivější skupina

- 10-40% pacientů (dle pokročilosti vstupního stadia, dávky RT a CHT, intervalu RT-operace) ; u ypCR zlepšený DFS (90% vs 65%)a snížený výskyt vzdálených meta (7%-11% vs 26%-31%) ve srovnání s nekompletní remisí

  POZO ME, World J Gastrointest Surg 2015 ; 7(11): 306-312

- ypCR vs non-responders - menší výskyt lokální recidivy (P =0·002), méně častější vzdálené metastázy (P < 0·001); ypCR pacienti mají 3x vyšší pravděpodobnost že budou naživu za 5 let (P =0·001) a 4x vyšší pravděpodobnost, že budou v 5-letech bez nemoci (P < 0·001)

  Martin ST, BJS 2012; 99: 918-928

- ypCR 10%, 5 leté DFS a OS 89%, LR 0%, metastázy v 11%

  Valentini 2008

Pozn.

Výsledky Onkologická klinika 2.LF UK a FNM 429 pacientů ozářených předoperačně 1998-2009 → 6,8% ypT0 + 0,5% ycT0

- ypT0 2-leté přežití bez nemoci 96%
- ypT0 5-leté přežití bez nemoci 93%
- ypT0 10-leté přežití bez nemoci 88%
- ypT0 15-leté přežití bez nemoci 88%

ypT0	ypCR	5-leté OS	5-leté DFS
Meta-analýza 2012	*24%*	*90%*	*87%*
Brendengen 2008 (T4)	16%	66%	72%
Avallone 2011	38%	95%	95%
Rodel 2005	10%	86%	86%
Valentini 2008	10%	89%	89%
Wheelar 2004	14%	94%	94%
FN Motol	**7%**	**88%**	**93%**

Pozn.

Výsledky Onkologická klinika 2.LF UK a FNM 429 pacientů ozářených předoperačně 1998-2009 29 pacientů (6,8%) ypT0

Pozn.

Postižení uzlin u ypT0 dle různých autorů

- 27% pacientů dosáhlo ypT0 ... z nich **5% ypT0 ypN+**
  - Duldulao MP, et al. Distribution of residual cancer cells in the bowel wall after neoadjuvant chemoradiation in patients with rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2013;56:142–149
- 20% ypT0 ... z nich **16% ypN+**
  - Bedrosian I, et al. Predicting the node-negative mesorectum after preoperative chemoradiation for locally advanced rectal carcinoma. J Gastrointest Surg. 2004; 8:56–63.
- 18% ypT0 ... z nich **17% ypN+**
  - Hughes R, et al. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? Int J Colorectal Dis. 2006; 21:11–17.
- 24% ypT0 ... **z nich 12% ypN+**
  - Onaitis MW, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. Ann Surg Oncol. 2001; 8:801–806
- FNM 7% (29 pacientů) a z toho **3,4% ypN+** (1 pacient)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

PERSONALIZACE léčby ca rekta
vs historický přístup (indikace k preop.RT: všechny ca rekta T3/4 N+)

- Histologie – adenoca, grade, vaskulární/perineurální invaze, mucinózní ca, ca z bb.pečetního prstenu
- Staging (MR pánve – T, N . počet, EMVI; CT břicha a pánve; RTG/CT plic)
- Uložení tumoru (dolní, střední, horní rektum)
- Vztah tumoru k mesorektální fascii
- Věk a komorbidity
- Onkomarkery
- Toxicita léčby
- Fertilitu šetřící přístup
- Odpověď k neoadjuvantní léčbě

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

České NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY

- **Hlavní kurativní léčebnou metodou karcinomu rekta je operační výkon**
- Při volbě optimálního léčebného postupu je zachována těsná spolupráce gastroenterologa, onkologa, chirurga, histopatologa, radiologa a dalších specialistů
- U lokálně a regionálně pokročilých stadií (T3-4N0 nebo jakékoliv T N1-2M0) je kurativní léčba multimodální
  - Předoperační, případně pooperační radioterapie (chemoradioterapie) snižuje riziko lokální recidivy nemoci. Preferována je radioterapie předoperační vzhledem k vyššímu efektu na lokální kontrolu nemoci, předpokládanou nižší toxicitu i možnost usnadnit operabilitu primárního tumoru
  - Adjuvantní chemoterapie je podávána scílem snížení rizikavzdáleného relapsu onemocnění. –
  - Pokud je lokálně/regionálně pokročilé onemocnění inoperabilní, je obvykle doporučena primární chemoradioterapie, po které následuje znovu zhodnocení operability. Pokud je nález nadále inoperabilní, je doporučena paliativní systémová léčba.

(věstník MZ ČR č. 2/2016)

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

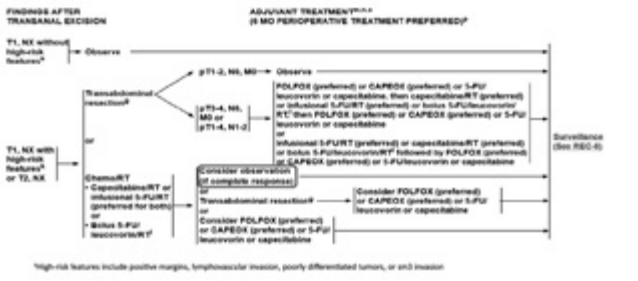
Pozn.

Doporučení ESMO 2013

Glimelius B, et al: Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013(24): v81-88.

Pozn.

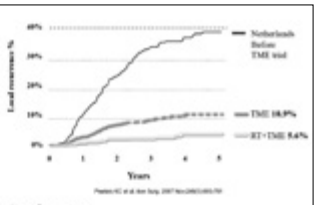
NCCN Guidelines version 3.2017



www.nccn.org

Pozn.

Mezníky léčby



- 1986 TME
- 2001 TME + RT lepší než TME
- 2004 preop. RT lepší než poop. RT
- 2004 watch and wait po neoadj. CHRT- Habr-Gama
  „The wait-and-see policy was presented as experimental and controversial and it was stressed that a TME is the standard treatment with the best oncologic control."
- 2004 interval nad 6 týdnů RT-op. → vyšší výskyt ypCR
- 2006 CHRT > RT
- 2011 přesná definice watch and wait - Maas
- ESMO 2013 – watch and wait u ycCR u časnějších stadií a u ycCR u pokročilejších pro pacienty s vysokým rizikem komplikací při operaci
- NCCN 2016 watch and wait jen pro časná riziková stadia po lokální excisi a RT; možná neoadj. CHT následovaná neoadj. CHRT

Pozn.

Záchovný protokol „watch and wait"– Angelita Habr-Gama + Joaquim Gama

- 265 pts s resekabilním adenoca 0-7 cm od análního okraje (1991-2002), 50,4 Gy/28 fr/6 týdnů, linac, konkomitantně FUFA
- Vstupní staging p.r., rektoskopie, kolonoskopie (je-li možné), RTG plic, CT břicha a m.p., sérové CEA, (endorektální sono ve vybraných případech dle dostupnosti
- **Po 8 týdnech** od ukončení CHRT hodnocení odpovědi - operace u přetrvávajících tu
- Rebiopsie při rektoskopii u kompletní klinické odpovědi – remise – „watch and wait"
- 1. rok měsíční follow-up kontroly – fyzikální vyš., p.r., rektoskopie, ev. biopsie a serové CEA; CT břicha a m.p. + RTG plic á 6 měsíců, 2.-3 rok kontroly (fyzikální vyš., p.r., rektoskopie, ev. biopsie a serové CEA) á 2 měsíce; CT břicha a m.p. + RTG plic 1x ročně.

Habr-Gama, Ann Surg 2004;240: 711–718

Pozn.

Záchovný protokol – Habr-Gama

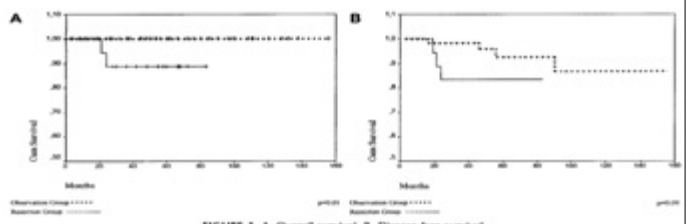
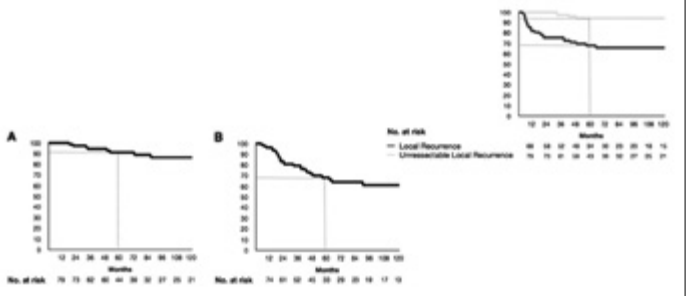


FIGURE 1. A, Overall survival. B, Disease-free survival.

Habr-Gama, Ann Surg 2004;240: 711–718

Pozn.

Záchovný protokol – Habr-Gama



A 5-year overall cancer-specific survival (91%) B 5-year disease-free survival (68%) for ycCR

Habr Gama, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 88, No. 4, pp. 822e828, 2014.

Pozn.

Manchester – watch and wait

- 259 pacientů (Manchester) … 228 TME a z toho 31 cCR (12%) s WW + 98 přidáno s cCR přidáno z registru (median follow-up 33 months
- **Ve 3 letech 38% lokální „regrowth“** … 88% z nich salvaged chirurgicky
- 3-letý DFS 88% (ww) vs 78% (TME); p=0·043
- watch and wait – signifikantně lepší 3-year colostomy-free survival než operovaní 74% vs 47% (p<0·0001)

Renehan AG, Lancet Oncol. 2016 Feb;17(2):174-183

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Watch and wait - Dalton

- Po předop. CHRT 49 pacientů
  - ycCR 12 pacientů (24%) po neoadjuvantní CHRT (2004–2009) - ww → v 50% regrowth s mediánem 24 týdnů (12-36) po CHRT - operace
  - Parciální odpověď 37 pacientů - TME – z nich 6 mělo ypCR (16%)

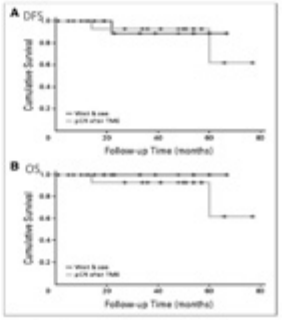
Dalton RS, Colorectal Dis 2012; 14: 567–571

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Watch and wait – Maas - ypCR vs ycCR

- 192 pacientů … 11% ycCR
- 21 ycCR wait-and-see policy (MRI + endoskopie + biopsie, Mean follow-up 25 měsíců) - 1x LR → salvage TME
  - 2-leté DFS 89%, 2-leté OS 100%
- Kontrolní skupina 20 ypCR – prospektivní kohortová studie, mean follow-up 35 měsíců
  - 2leté DFS 93% a 2 letý OS 91%



Maas M, JC0 2011, VOLUME 29 (35), 4633-4640.

4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU | 24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Co dál po ycCR?

1. **Standartem zůstává TME**
2. Při rozhodnutí pacienta o odložení operace zhodnocení efektu léčby v 8 týdnech po CHRT (rektoskopie, MR, onkomarkery, p.r. vyš.)
3. **Pravidelné sledování**: klinické vyšetření, p.r., onkomarkery, rektoskopie (včetně fotodokumentace +/- biopsie), MR pánve (+perfuse), CT HBP ... ev. rebiopsie při suspekci → TME

Doporučení sledování po ycCR [Maas M et al., JCO 2011; VOL 29 (35): 4633-4640]

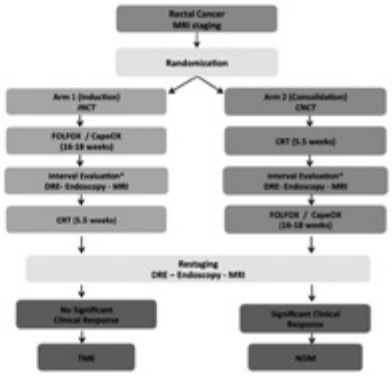
rok	CEA	p.r.	endoskopie*	MR*	CT HBP
1	4×	4×	4×	4×	2×
2	4×	2×	2×	2×	1×
3	4×	2×	2×	2×	1×
4	2×	2×	2×	2×	1×
5	2×	2×	2×	2×	1×

4. **Adjuvantní onkologická léčba** – pokračování v 6 měsíční CHT po ukončení CHRT
5. **Hodnocení** úspěšnosti sledování – každý rok přehodnotit výskyt lokálních recidiv, přežití bez nádoru a celkové přežití.

Pozn.

MSKCC

Smith JJ et al: **Organ Preservation in Rectal Adenocarcinoma:** a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. BMC Cancer. 2015 Oct 23;15:767.



Pozn.

ycT0 a ycNX na MR

- Staging + restaging po předop. CHRT na MR 1.5-T + DWI (hodnocení 2 zkušenými radiology) → 68 pacientů TME, 2 pac. lok. excise, 20 watch and wait.
- Cíl studie: hodnocení uzlin yN0 s odstupem (medián DFS 61 mě)
- Závěr: **nepřítomnost uzlin yNX na DWI MR není častý nález a vyskytne-li se, je prognóza pacienta stejná jako yN0 status**
- DWI MR je vhodná metoda k určení kompletní remise u záchovného protokolu ca rekta

van Heeswijk MM: DWI for Assessment of Rectal Cancer Nodes After Chemoradiotherapy. AJR 2017; 208:W1–W6.

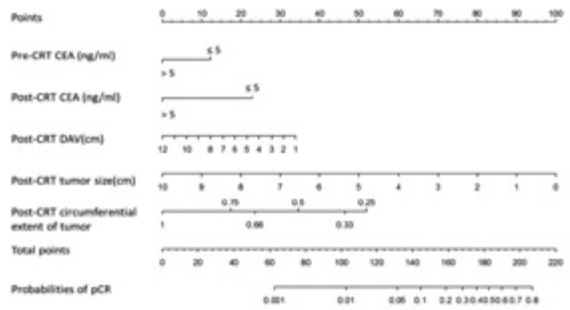
Pozn.

Nomogram k predikci ypCR

- 522 pac. s lokálně pokročilým ca rekta po neoadjuvantní CHRT a po TME 2008-2014, medián FU je 55 měsíců
- identifikace prediktorů of pCR → nomogram
  - post-CHRT vzdálenost od anu (OR =0.840, P = 0.022)
  - post-CHRT velikost nádoru (OR = 0.565, P = 0.003)
  - post-CHRT circumferential extent of tumor (OR = 0.021, P < 0.001)
  - pre-CRT CEA level (OR = 2.004, P = 0.033)
  - post-CRT CEA level (OR = 3.767, P = 0.038)
- Conclusion: pCR was associated with better long-term outcome. A nomogram was successfully developed to predict pCR. It could support decision-making in organ preservation strategies

Sun Y et al: Oncotarget 2017 Jun 28;8(40):67732-67743.

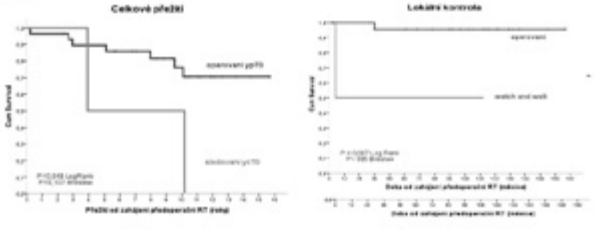
Pozn.



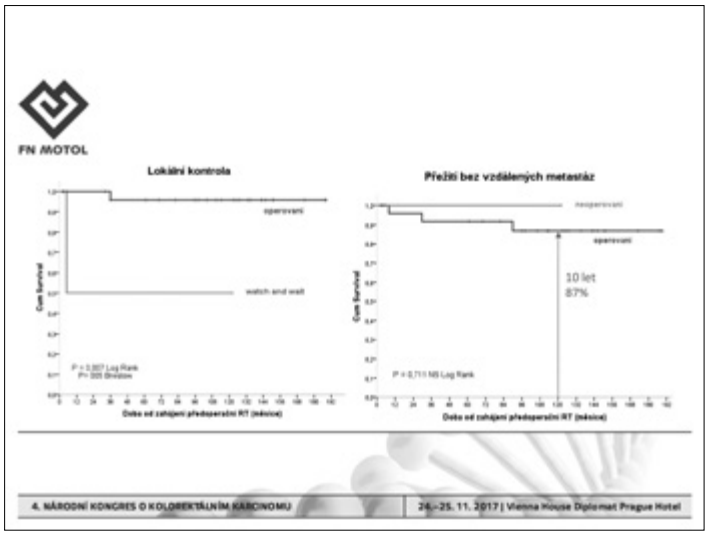
Sun Y et al: Oncotarget 2017 Jun 28;8(40):67732-67743.

Pozn.

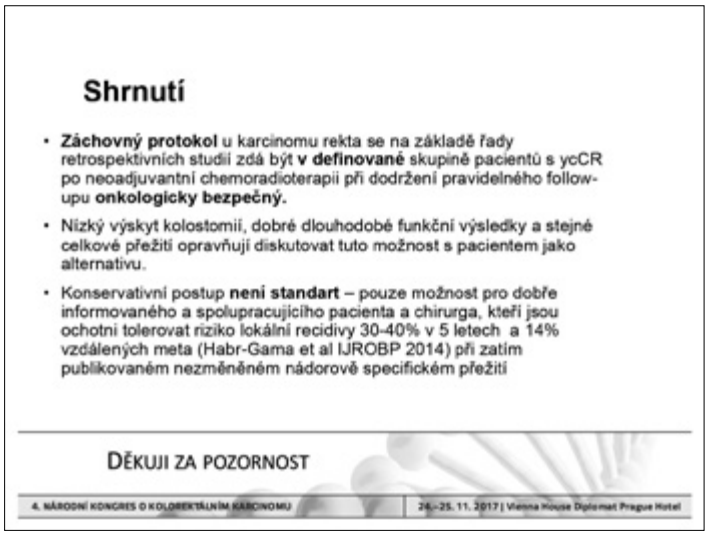
FN MOTOL



Pozn.


FN MOTOL
Lokální kontrola
operovaní
watch and wait
Přežití bez vzdálených metastáz
operovaní
10 let
87%
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.


Shrnutí
• Záchovný protokol u karcinomu rekta se na základě řady retrospektivních studií zdá být v definované skupině pacientů s ycCR po neoadjuvantní chemoradioterapii při dodržení pravidelného follow-upu onkologicky bezpečný.
• Nízký výskyt kolostomií, dobré dlouhodobé funkční výsledky a stejné celkové přežití opravňují diskutovat tuto možnost s pacientem jako alternativu.
• Konservativní postup není standart – pouze možnost pro dobře informovaného a spolupracujícího pacienta a chirurga, kteří jsou ochotni tolerovat riziko lokální recidivy 30-40% v 5 letech a 14% vzdálených meta (Habr-Gama et al IJROBP 2014) při zatím publikovaném nezměněném nádorově specifickém přežití
DĚKUJI ZA POZORNOST
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

Algoritmus léčby pokročilého karcinomu rekta

MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav, Brno

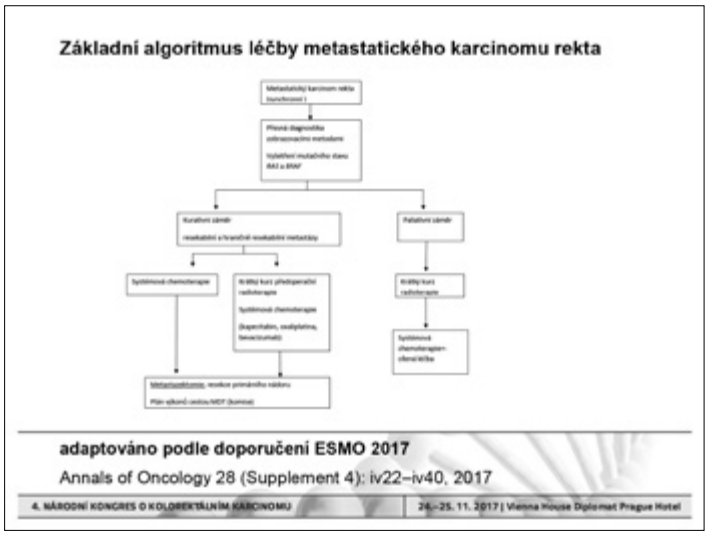
Take home message

1. Postup léčby závisí na přesné diagnostice zobrazovacími metodami – lokální pokročilost, rozsah metastáz.
2. Systémová léčba volena také na základě molekulárních prediktorů (onkogeny RAS, BRAF)
3. Algoritmus léčby volit v prostředí multidisciplinárního týmu.
4. 3 modality léčby: chirurgie, chemoterapie/cílená léčba, radioterapie

Karcinom rekta se synchronními metastázami tvoří zvláštní problematiku s velkou potřebou multioborového přístupu k diagnostice i léčbě. Postup záleží na lokální pokročilosti a symptomech primárního nádoru a rozsahu metastatického postižení. Pokud je zvažována resekce metastáz, lze léčbu zahájit 2–3 měsíci kombinované chemoterapie (nejčastěji režimy FOLFOX,XELOX, FOLFIRI s cílenou léčbou). Pokud je nutné dosáhnout regrese a jde o nádor bez mutace RAS, je upřednostňováno použití inhibitorů EGFR s kontinuálním i.v. režimem. Následuje pak synchronní nebo fázová resekce primárního nádoru a metastáz. Před resekcí primárního nádoru může být vhodné vložit radioterapii a resekovat primární nádor až v odstupu. V této indikaci je častěji využíván krátký kurz radioterapie. Může být volen i obrácený postup, kdy po chemoradioterapii je resekován primární nádor a metastázy a další chemoterapie je podána v „adjuvantní" indikaci. V individuálních případech lze resekovat nejdříve jaterní metastázy a teprve následně primární nádor, také v tomto případě postup doplňuje chemoterapie a je vhodné posoudit indikaci radioterapie. Je zřejmé, že léčba musí být plánována v prostředí multidisciplinárního týmu.

4. NÁRODNÍ KONGRES
O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV
24.–25. 11. 2017
Vienna House Diplomat Prague Hotel
Algoritmus léčby pokročilého karcinomu rekta
MUDr. Jiří Tomášek, Ph.D.
Masarykův onkologický ústav
Brno

Pozn.


Základní algoritmus léčby metastatického karcinomu rekta
adaptováno podle doporučení ESMO 2017
Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017
4. NÁRODNÍ KONGRES O KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMU
24.–25. 11. 2017 | Vienna House Diplomat Prague Hotel

Pozn.

POSTERY

Vliv sacharidových roztoků na komplikace v kolorektální chirurgii

Zuzana Adamová, Radim Slováček, Jaroslav Sankot
Chirurgické oddělení, Vsetínská nemocnice a.s., Vsetín

Úvod: Lačnění od půlnoci je běžnou součástí předoperační přípravy, jeho výsledkem však není jen minimální žaludeční obsah, má vliv i na celkový metabolický stav pacienta a stresovou odpověď organismu. V naší práci jsme zkoumali vliv předoperačně podávaného sacharidového roztoku na peristaltiku, obnovu pasáže, pooperační komplikace a délku hospitalizace.

Metody: Jedná se o prospektivní, nerandomizovanou studii, která zahrnuje 196 pacientů, kteří podstoupili resekční výkon pro kolorektální karcinom ve Vsetínské nemocnici a.s. od r. 2010 do r. 2015. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, pacienti ze skupiny Preop dostali večer a ráno sacharidový roztok (Nutricia PreOP), pacienti z Non-preop skupiny lačnili od půlnoci. Předoperačně jsme zaznamenávali údaje o věku, komorbiditách, pokročilosti nádorového onemocnění, typu operace. Pooperačně jsme hodnotili den obnovy peristaltiky, první stolice, přítomnost pooperačních komplikací, anastomotického leaku či infekce chirurgické rány a délku hospitalizace.

Výsledky: Preop skupinu tvořilo 96 pacientů, Nop-preop 100 pacientů. Obě skupiny byly srovnatelné stran věku, pohlaví, ASA klasifikace, rozsahu lokálního postižení (T dle TNM klasifikace), typu operace. Návrat peristaltiky byl rychlejší v případě Preop skupiny (p=0,033), vliv roztoků na odchod první stolice jsme neprokázali. Celkový počet komplikací byl vyšší v případě Non-preop skupiny 57(57%) vs. 30 (31%), (p=0,0003). Nejběžnějším typem komplikace byla infekce chirurgické rány, která se vyskytla u 17% pacientů z Preop skupiny a u 34% z Non-preop skupiny. Rozdíl v počtu anastomotických leaků nebyl signifikantní (Preop skupina 6%, Non-preop skupina 9%). Průměrná délka hospitalizace byla 13 dní u Preop skupiny a 16 dní u Non-preop skupiny (p=0,006).

Závěr: Sacharidové roztoky urychlují návrat peristaltiky, redukují celkový počet komplikací, výrazně snižují výskyt infekcí v chirurgické ráně a zkracují dobu hospitalizace. Současně, jak bylo prokázáno v četných studiích, zvyšují předoperační komfort pacienta a nezvyšují riziko aspirace.

cT2 cN0 nádory dolního rekta – je nutná amputace rekta?

Martin Ondrák, Roman Šefr, Lukáš Fiala
Masarykův onkologický ústav Brno, Brno

Multioborový přístup k léčbě zhoubných nádorů obecně se stal standardem stejně jako individualizace léčby pro konkrétního pacienta. Přesto je radikální chirurgické odstranění zhoubného nádoru ve většině případů jedinou léčebnou modalitou, která může pacienta trvale vyléčit. U pacientů se zhoubným nádorem konečníku existuje mnoho faktorů, které rozhodují o správném timingu a rozsahu léčby jednotlivými modalitami onkologické léčby.

U pacientů s nízce uloženým zhoubným nádorem konečníku lokalizovaným do bezprostřední blízkosti linea dentata stádia T2 N0-1 je stále považováno za jedinou možnou terapii abdominoperineální amputace rekta s důsledkem trvalého vývodu.

Některá evropská pracoviště včetně MOU zavádí však kombinovanou léčbu, jejímž výsledkem by mělo být vyléčení pacienta bez nutnosti provádět abdominoperineální amputaci rekta, ale pouze lokální excizi meodou Transanální Endoskopické Mikrochirurgie.

Léčba se skládá z konvenční neoadjuvantní chemoradioterapie a lokální excize rezidua nádoru.

Tato metoda je nabízena úzkému okruhu pacientů na základě striktně daných indikačních kriterií.

V případě selhání této multioborové léčby existuje vždy možnost salvage abdominoperineální amputace rekta.

Pro časný záchyt selhání této léčby máme nastavený adekvátní follow-up.

K dnešnímu datu jsme touto kombinovanou technikou léčili celkem 3 pacienty. Dva jsou po 6 měsících od operace v celkové remisi, jeden podstoupil operační výkon před měsícem.

Z dostupných literárních zdrojů je patrné, že dlouhodobé výsledky kombinované léčby pacientů s nízce sedícím zhoubným nádorem rekta se neliší od výsledků pacientů léčených pouze radikálním operačním výkonem, co se týče disease free intervalu a mortality. Nesrovnatelně lepší je však kvalita života u pacientů léčených kombinovanou léčbou bez nutnosti konstrukce trvalého vývodu a pooperační morbidity. Dalším faktorem hovořícím pro použití neoadjuvantní chemoradioterapie u pacientů s nízce sedícím mírně pokročilým zhoubným nádorem rekta je ekonomický benefit. Odpadá tak nutnost dlouhodobého užívání stomických pomůcek.

Kadmium v ovocných destilátech – rizikový faktor vzniku kolorektálního karcinomu?

Mária Tatarková[1], Tibor Baška[1], Barbora Váňová[2], Miroslava Ďuranová[1], Henrieta Hudečková[1]
[1]Jessenova lekárska fakulta UK Ústav verejného zdravotníctva, Martin, Slovensko; [2]Jessenova lekárska fakulta UK Martinské centrum pre biomedicínu Divízia onkológia, Martin, Slovensko

Kolorektálny karcinóm je jedným z najrozšírenejších typov rakoviny. Medzi rizikové faktory radíme genetickú predispozíciu, obezitu, fyzickú inaktivitu, fajčenie, nadmernú konzumáciu alkoholu a expozíciu viacerým chemickým látkam. Medzi nimi zohráva významnú úlohu kadmium, ktoré môže vstupovať do organizmu z viacerých zdrojov. Okrem pracovnej expozícií predstavuje významný zdroj fajčenie tabaku. Iným potenciálne významným zdrojom sú alkoholické nápoje určené pre vlastnú spotrebu, ktoré spravidla nepodliehajú regulačnej kontrole. Okrem toho, súčasná expozícia s etanolom môže zvýrazňovať jeho účinok z hľadiska vzniku a rozvoja kolorektálneho karcinómu. V súčasnosti nie sú V Európe k dispozícií systematické údaje o obsahu ťažkých kovov v ovocných destilátoch, avšak pilotné štúdie naznačujú, že môže ísť o významný problém. Zhodnotiť jeho rozsah by umožnilo systematické monitorovanie alkoholických nápojov určených pre vlastnú spotrebu, ktoré by zároveň poskytlo východisko pre odhad verejnozdravotných dopadov.

Bezkontaktní termografie jako pomocný nástroj v chirurgii kolorektálního karcinomu

Martina Farkašová[1], Erik Staffa[2], Vladan Bernard[2], Vladimír Čan[1], Jana Pokorná[2], Ladislav Mitáš[1], Zdeněk Kala[1], Vojtěch Mornstein[2], Jiřina Valkovičová[2]
[1]Chirurgická klinika, FN Brno, Brno; [2]Biofyzikální ústav LF MU, Brno

Úvod: Míra prokrvení střeva je důležitá pro adekvátní zhojení střevní anastomózy. Během operace se makroskopicky může zdát prokrvení střeva dostatečné, i když mikroperfuze není zcela adekvátní. Použití bezkontaktní termografie může na základě povrchové teploty pomoci určit stanovení optimální resekční linie na střevu.

Materiál a metody: Pomocí bezkontaktní termokamery Flir B200 byla sledována povrchová teplota střeva během otevřeného chirurgického resekčního výkonu na tračníku u 3 pacientů s kolorektálním karcinomem.

Výsledky: Dle pořízených termosnímku byl porovnáván teplotní rozdíl části střeva, která měla být zresekována, tudíž již zbavena cévního zásobení a zbylé části střeva, kde měla být konstruována anastomóza. U všech pacientů byla na termosnímcích patrna viditelná linie rozdílů teplot na povrchu střeva, pomocí níž bylo možné určit ischemizovanou část střeva. U žádného z pacientů nebyl prokázán anastomotický leak.

Závěr: Dle dosavadních zkušeností se ukazuje, že by termografie mohla být užitečným pomocným nástrojem ve stanovení optimální resekční linie na střevu, a tak přispět ke snížení anastomotických komplikací po operacích pro kolorektální karcinom.

Studie podpořena projektem MUNI/A/0978/2016.

Dynamická bezkontaktní termografie jako nástroj pro určení ischemie střeva

Jana Pokorná[1], Erik Staffa[1], Vladimír Čan[2], Vladan Bernard[1], Martina Farkašová[2], Vojtěch Mornstein[1], Jiřina Valkovičová[1], Zdeněk Kala[2], Ladislav Mitáš[2]
[1]Biofyzikální ústav LF MU, Brno; [2]Chirurgická klinika LF MU a FN Brno, Brno

Úvod: Míra prokrvení má vztah s povrchovou teplotou a hraje významnou roli při vytváření anastomóz. Termografické vyšetření by mohlo odhalit nejen vhodné místo resekční linie po podvazu části cévního řečiště, ale i další ischemické části střeva.

Metodika: Povrchová teplota ilea laboratorního prasete byla sledována s využitím termokamery FLIR B200 in vivo. Rovněž byla sledována změna teploty při zaškrcení cévního zásobení jednotlivých částí ilea a její vývoj v čase. Posledním sledovaným faktem byla reakce na schlazení částí ilea a jeho dynamický vývoj povrchové teploty. Hodnocení termografických snímků proběhlo v programu CorePlayer (Workswell).

Výsledky: U všech experimentů se zaškrcení cévního zásobení jednotlivých části ilea projevilo poklesem povrchové teploty. Zaškrcením celého svazku ilea došlo k poklesu mediánu teploty o 2,7 ºC po 100 s.

Pozorovatelná byla také dynamika zpětného samovolného ohřevu tkáně, kterému předcházelo ochlazení kovovým předmětem. Dále bylo zřejmé, že dynamika ohřevu ischemické tkáně byla pomalejší, než dynamika ohřevu části ilea s krevním zásobením.

Závěr: Při cílené devaskularizaci střeva se projeví teplotní změna ve formě snížení povrchové teploty, která je na termokameře dobře pozorovatelná. Dynamika ochlazení a ohřevu tkáně je v termografickém snímku rovněž dostatečně zřejmá a probíhá rychleji u zdravé části ilea s plným krevním zásobením. Byla tedy potvrzena domněnka možnosti využití termokamery a jejího přínosu pro sledování vytváření anastomóz.

Studie podpořena projektem MUNI/A/0978/2016.

MBNL rodina regulátorů alternativního sestřihu v nádoru tlustého střeva

Pavla Kolíková[1], Pavel Pitule[1], Pavel Ostašov[1], Ondřej Vyčítal[3], Martin Skála[3], Jan Brůha[3], Václav Liška[3], Milena Králíčková[2]

[1]Biomedicínské centrum LF UK v Plzni, Plzeň; [2]Ústav histologie a embryologie LF UK v Plzni, Plzeň; [3]Chirurgická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni, Plzeň

Úvod: Alternativní sestřih je důležitou součástí genové exprese a zvyšuje různorodost proteinů v eukaryotních buňkách. Vzorec alternativního sestřihu určuje tkáňovou či orgánovou specifitu, odlišnosti nalézáme i u adultní a embryonální tkáně. V současnosti je známo několik skupin regulátorů alternativního sestřihu, které mohou být obecně exprimované (například SR a hnRNProdina) anebo vykazují výraznou tkáňovou či vývojovou specificitu (například RBFOX, MBNL či CELF). Náš projekt je zaměřený na MBNL rodinu (geny MBNL 1-3), která odpovídá za vytváření sestřihového vzorce typického pro adultní tkáně. V nádorové tkáni může být jejich deregulace jedním z mechanizmů dediferenciace buněk, potenciálně končící až u tvorby populace nádorových kmenových buněk.

Úkolem projektu je stanovit změnu expresní hladiny mRNA pro jednotlivé členy MBNL rodiny a vybranou skupinu jimi regulovaných transkripčních variant a vztáhnout tato data ke klinickým parametrům nádoru.

Metodika: Do studie bylo zařazeno 54 pacientů s různými stádii kolorektálního karcinomu. Ze vzorků zdravé a nádorové tkáně byla izolována RNA pomocí TriReagent® roztoku, zkontrolována její kvalita pomocí agarozové elektroforézy a kvantita měřením koncentrace s využitím fluorometrické reakce na přístrojiQubit 3.0. Následně byla RNA přepsána do komplementární DNA pomocí FirstStrandcDNASynthesisKitu s využitím DNázy I pro odstranění případné kontaminující genomickéDNA. Detekce genové exprese rodiny MBNL a jimi regulovaných transkripčních variant byla provedena pomocí specifických primerů a expresního Power SYBR® Green PCR Master Mixu na přístroji ABI 7500 Fast. U každé reakce byla pomocí analýzy teplotní křivky tání testována její specificita. Statistická analýza byla provedena v softwaru STATISTICA.

Výsledky: V nádorové tkáni dochází k poklesu expresní hladiny mRNA pro MBNL1 a MBNL3, což odpovídá hypotéze projektu založené na dediferenciaci nádorových buněk. Zároveň bylo detekováno zvýšení exprese transkripčních variant genu CD44 negativně regulovaných MBNL rodinou a spojených se zárodečným buněčným fenotypem, a pokles specifických transkripčních variant genu EPB41L3, které jsou MBNL sestřihovými faktory regulovány pozitivně. Tato data ukazují nejen na pokles expresní hladiny MBNL rodiny na úrovni mRNA, ale také na změnu jejich aktivity a funkčnosti v rámci buňky.

Závěr: Na studované skupině pacientůse nám podařilo jako prvním detekovat pokles expresní hladiny MBNL u kolorektálního karcinomu, který je spojený i s utlumením jejich funkčního stavu. Při porovnání experimentálních dat s klinickými parametry byly pozorovány zajímavé trendy, pro jejichž ověření bude zahájena studie s rozšířeným souborem pacientů.

Podpora: Projekt byl podpořen z prostředků Národního programu udržitelnosti I (NPU I) č. LO1503 poskytovaného Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy a projektu GAUK 196217.

Maligní melanom anorekta

Milan Stebnický[1], Andrej Boor[2], Lucia Copaková[3], Marián Kudláč[1], Jozef Belák[1]
[1]2. chir. klinika LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovensko; [2]Ústav patológie LF UPJŠ a UNLP, Košice, Slovensko; [3]Odd. genetiky NOU, Bratislava, Slovensko

Malígny melanóm (MM) anorekta sa vyskytuje menej než v 1% všetkých malignít na tomto mieste a v 0,4 – 1,6 % všetkých malignít. Popisujeme tu výskyt MM anorekta u 2 pacientov. U oboch sa nádor prejavoval občasným krvácaním s konečníka a s bolesťou.

Podrobnejšie popisujeme mladšieho pacienta rómskeho pôvodu vo veku 40 rokov.

Endoskopia odhalila vredovitú polypoidnú hmotu v anorekte lokalizovanú 1cm od análneho otvoru. Mikroskopické vyšetrenie biopsie potvrdilo MM. Pacient bol liečený abdominoperineálnou resekciou (APR) v roku 2010. Nádor bol veľký 1,3 x 0,9 cm a zasahoval do mukózy a čiastočne do submukóznej vrstvy s hĺbkou infiltrácie 5 mm. Histologicky bol nádor tvorený skupinou hlavne vretenovitých buniek so stredne intenzívnou mitoitckou aktivitou. Imunohistologicky, boli nádorové bunky pozitívne na Melan A a HMB – 45. Mdm2 bol pozitívny na 25% a p53 na 50- 60%. Mdm2 je dôležitý negatívny regulátor p53 nádorového supresoru. Je to názov génu ako aj proteínu zakódovaného týmto génom. Výsledok nášho imunofluorescenčného vyšetrenia (FISH analýzy) ukazuje, že v tomto prípade anorektálneho MM nie je popísaný žiadny variant translokácií tvoriacich EWSR1/CREB1 fúzne transkripty. Dva mesiace po operácii ultrazvukom boli zistené zväčšené inguinálne lymfatické uzliny. Inguinálna lymfadenektómia nepotvrdila metastázy. U pacienta nebola indikovaná ďalšia onkologická liečba a po 7 rokoch po APR je v dobrom stave. Druhý pacient bol 44 ročný muž, ktorý odmietol APR , preto mu bola urobená široká lokálna excízia. Po dvoch rokoch došlo k recidíve ochorenia a urobila sa mu APR s exenteráciou lymfatických uzlín, pričom v jednej bola metastáza MM. Pacient po 22 mesiacoch exitoval.

Našim cieľom pri liečbe MM anorekta bolo dosiahnutie R0 resekcie a odstránenie spádovej lymfatickej drenáže v malej panve.

Polyp detection rate – nahradí adenoma detection rate v hodnocení kvality inspekce střevní sliznice?

Gabriela Vojtěchová[1], Tomáš Grega[1], Michal Voška[1], Ondřej Ngo[2], Barbora Bučková[2], Ondřej Májek[2], Miroslav Zavoral[1], Štěpán Suchánek[1]
[1]Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha; [2]Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Úvod: Adenoma detection rate (ADR) je základním indikátorem kvality kolonoskopie. Jeho hodnocení je však časově i personálně náročné. Hlavním cílem studie bylo posoudit, zda polyp detection rate (PDR) koreluje s ADR u preventivních (screeningových a TOKS+) kolonoskopií a zda by jej tak mohl nahradit.

Metodika: Retrospektivně jsme zpracovali data z registru prospektivní studie sledující metabolické rizikové faktory kolorektálního karcinomu (MRF KRK), která probíhala v letech 2012 – 2015 v osmi centrech pro screeningovou kolonoskopii v České republice. Do studie jsme zahrnuli asymptomatické jedince s běžným rizikem kolorektální neoplázie ve věku 45 – 75let, kteří podstoupili preventivní kolonoskopii v rámci MRF KRK studie. Jedinci s inkompletní kolonoskopií byli ze studie vyřazeni. Pro hodnocení vztahu mezi individuálním PDR a ADR jsme použili Spearmanův korelační koeficient. Výsledný konverzní faktor pro odhad ADR z PDR byl získán pomocí lineární regrese.

Výsledky: Do studie jsme zahrnuli celkem 1 614 preventivních kolonoskopií, provedených 16 endoskopisty. Mužské pohlaví bylo zastoupeno v 56,6%, podíl screeningové kolonoskopie činil 58 %. TOKS pozitivní kolonoskopii předcházel imunochemický test na okultní krvácení do stolice (FIT) v 92,2 % (kvantitativní a kvalitativní FIT v 77,4% a 14,8% resp.), guajakový TOKS (gFOBT) v 6,3% a u 1,5% nebyl typ testu upřesněn. Adekvátní střevní přípravy bylo dosaženo u 91,1% kolonoskopií. Korelace mezi PDR a ADR u všech preventivních kolonoskopií byla vysoká a statisticky významná (Rs 0,821, p<0,001). Silnější korelaci PDR s ADR jsme však prokázali u mužů (Rs 0,74, p=0,002) a u screeningových kolonoskopií (Rs 0,85, p<0,001). Konverzní faktor pro přepočet ADR z PDR u všech preventivních kolonoskopií činil 0,7185.

Závěr: PDR silně koreluje s ADR a může jej nahradit v hodnocení kvality inspekce střevní sliznice. Požadované minimální hodnotě ADR 25 % odpovídá u preventivních kolonoskopií PDR 35 %.
Podpořeno granty MO1012 a Progres Q28/LF1.

Komplikace vyšetření kolonickou kapslí

Nagyija Brogyuk, Michal Voška, Miroslav Zavoral, Štěpán Suchánek
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha, Vojenská fakultní nemocnice Praha

Úvod: Kolonoskopie je považována za standardní endoskopickou metodou vyšetření tračníku s možnosti provedení biopsie, chromodiagnostiky či endoskopické léčby. Kapslová koloskopie je neinvazivní, bezpečnou a nebolestivou alternativou optické kolonoskopie. Lze je využít v rámci screeningu kolorektálního karcinomu. Vzhledem k mechanizmu vyšetření (polknutí kolonické kapsle s kamerou vel. 11x31mm) existuje riziko uvíznutí kapsle v trávicí trubici. U bezpříznakových jedinců je popsáno v 0,5-1%. V případě, že tuto komplikací nelze vyřešit endoskopicky, je nutné přistoupit k operačnímu řešení, zejména v případě stenózy tračníku.

Kazuistika: 70-letý muž, bez komorbidit, asymptomatický, s pozitivním TOKS (Quick Read Go 280 ng/ml) byl indikován k vyšetření kapslovou kolonoskopií v rámci odborné studie. Po náležité přípravě pacient polkl kapsli. Po 4:48 hod od polknutí kapsle, byla na monitoru datarekordéru zobrazená stenóza tračníku. Následně byla provedena optická kolonoskopie s nálezem stenózy ascendens maligního vzhledu, neprostupná pro endoskop, odebrána biopsie. Doplněn CT staging se závěrem 50 mm tumoru středního ascendens, T3N0-1M0. Pacient hospitalizován na intenzivním chirurgickém lůžku, následující den podstoupil pravostrannou hemikolektomii s enterokolickou anastomózou end-to-end s definitivním stagingem pT3N0(16)M0, histologicky verifikován adenokarcinom. Pooperační průběh byl klidný, pacient dimitován devátý den ve stabilizovaném stavu bez obtíží.

Závěr: Kapslová kolonoskopie je bezpečnou alternativou optické kolonoskopie v diagnostice a screeningu kolorektální neoplázie. Přesto může být provázaná komplikacemi, zejména retenci kapsle při stenóze tračníku. V takovém případě je nutné časné operační řešení.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 16-29614A.

Carbounion

NA VYSOKÉ ÚČTY ZA ENERGIE PLATÍ LÉK JMÉNEM CARBOUNION

Epidemie zbytečně vysokých účtů za elektřinu a plyn zachvátila Českou republiku. Jak se jí můžete ubránit? Jednoduše, stačí získat levnější energie. A na to jsme tu my, společnost Carbounion, váš spolehlivý nezávislý dodavatel s téměř 20 lety zkušeností.

POMÁHÁME TAM, KDE JE TO POTŘEBA

I když svou energii vkládáme hlavně do energií, uvědomujeme si také naši společenskou odpovědnost. Proto se snažíme podporovat důležité organizace a události a jsme dlouhodobým sponzorem Společnosti pro gastrointestinální onkologii.

VÝHODNĚJŠÍ ELEKTŘINA A PLYN PRO VAŠI DOMÁCNOST I PODNIKÁNÍ

Máme úspěšnou historii a silné zázemí. Díky tomu umíme držet nízké ceny a být pro své zákazníky vždy férovým partnerem. Využívat naše služby se zkrátka vyplatí. Můžete se o tom snadno přesvědčit, když zavoláte na naši zákaznickou linku, nebo v naší online kalkulačce, která vám během chvilky spočítá, kolik s námi ušetříte. Najdete ji na našem webu společně se spoustou užitečných a praktických informací.

Navštivte naše stránky www.carbounion.cz a zjistěte ještě dnes, jaká bude vaše úspora!

carbounion.cz

222 990 550

Carbounion

OLYMPUS

Your Vision, Our Future

EVIS EXERA III

Explore How NBI and Dual Focus Contribute to Increased Detection Levels.

In combination with a precise examination technique, EVIS EXERA III can significantly increase detection levels. Latest studies prove that Olympus technologies can increase the adenoma detection rate by 14%[1] and reduce adenoma miss rates by 29%[2].

EVIS EXERA III helps physicians raise quality of care by improving detection rates.

EVIS EXERA III – it's proven.

Explore the evidence at: www.olympus.eu/proven

OLYMPUS CZECH GROUP, S.R.O., ČLEN KONCERNU
Evropská 176/16, 160 41 Praha 6, Czech Republic
Tel.: +420 221 985 111 | e-mail: info@olympus.cz | www.olympus.cz

*Adenoma Detection Rate

[1] Leung et al. 2014; Am J Gastroenterol. 109(6):855-63
[2] Horimatsu et al. 2015; Int J Colorectal Dis. 30(7):947-54

ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha
Interní klinika 1. LF UK a ÚVN

Gastrointestinální endoskopie v ÚVN

Oddělení gastrointestinální endoskopie
zajišťuje široké spektrum diagnostické a terapeutické endoskopie trávicí trubice a hepatobiliárního ústrojí, včetně urgentních výkonů

Na oddělení se provádí zejména následující endoskopické výkony:

- **standardní metody:** endoskopie horní části trávicího traktu (HČTT); kolonoskopie; endosonografie (EUS); endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP); abdominální sonografie (SONO)
- **speciální diagnostická vyšetření:** kapslová endoskopie tenkého i tlustého střeva a konečníku; kontrastní EUS a přímá vizualizace žlučových cest (SpyGlass); perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC); rektální endosonografie; pH-metrie a manometrie jícnu, tranzientní elastografie (FibroScan)
- **vysoce specializované terapeutické výkony:** radiofrekvenční ablace (RFA) Barrettova jícnu; endoskopická mukozální resekce (EMR) a endoskopická submukozální resekce (ESD) časných lézí trávicí trubice; laserová litotrypse lithiázy žlučových cest

Pracoviště je Centrem pro screeningovou kolonoskopii

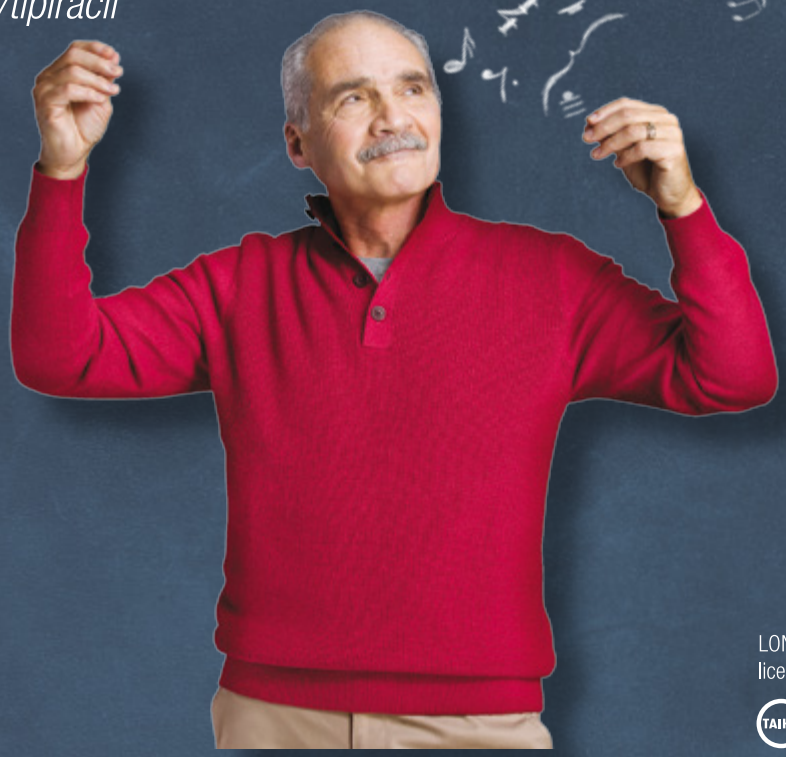
www.uvn.cz/gastroendoskopie

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®

trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společnostmi Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

SERVIER

Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.
SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** *Dávkování:* Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m^2/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m^2 dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů $< 1,5 \times 10^9$/l, počet trombocytů $< 75 \times 10^9$/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. *Gastrointestinální toxicita:* antiemetika, léky proti průjmu a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. *Porucha funkce ledvin:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. *Porucha funkce jater:* přípravek Lonsurf se nedoporučuje k použití u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. *Proteinurie:* doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. *Intolerance laktosy:* Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA*: TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*: Během léčby může být pozorována únava, závratě nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. Časté: Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypestezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, análný zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukální polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změn tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. *Post-marketingové zkušenosti:* hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 08/2017. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni platný od 1.10.2017. Od 2.10.2017 je přípravek k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

** pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku*

18LNC105CZ

wt *RAS* – divoký typ onkogenů RAS; **mCRC** – metastatický kolorektální karcinom

1. Vectibix® Souhrn údajů o přípravku.

Zkrácené informace o přípravku Vectibix®
Název přípravku: Vectibix 20 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna injekční lahvička na jedno použití obsahuje panitumumabum 100 mg v 5 ml. **Léková forma:** Koncentrát pro infuzní roztok. **Terapeutické indikace:** Vectibix je určen k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) s divokým typem (wild-type) onkogenu *RAS* v první linii v kombinaci s FOLFOX nebo FOLFIRI, v druhé linii v kombinaci s FOLFIRI u pacientů, kteří dostali v první linii chemoterapii obsahující fluoropyrimidin (kromě irinotekanu) a jako monoterapie po selhání léčby chemoterapeutickými režimy zahrnujícími fluoropyrimidin, oxaliplatinu a irinotekan. **Dávkování a způsob podání**: 6 mg/kg v intravenózní 60minutové infuzi, po naředění fyziologickým roztokem na koncentraci nepřesahující 10 mg/ml, jednou za 2 týdny. Jestliže je první infuze tolerována, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 až 60 minut. V případě závažných dermatologických reakcí (≥ stupeň 3) může být nezbytná úprava dávky Vectibixu (viz bod 4.4 v SPC). Před zahájením léčby Vectibixem musí být potvrzen divoký typ *RAS (KRAS a NRAS).* **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na jakoukoliv z pomocných látek. Pacienti s intersticiální pneumonitidou nebo plicní fibrózou. Kombinace Vectibixu s chemoterapií obsahující oxaliplatinu u pacientů s mutovaným RAS nebo u pacientů s mCRC, kde RAS status není znám. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Kožní reakce a toxicita pro měkké tkáně: U velké části pacientů se vyskytují kožní reakce. Závažné (NCI-CTC stupeň 3) kožní reakce byly zaznamenány u 34 % a život ohrožující (stupeň 4) kožní reakce u < 1 % pacientů, kteří dostávali Vectibix v kombinaci s chemoterapií (n = 1 536). U pacientů léčených Vectibixem byly pozorovány život ohrožující a fatální infekční komplikace včetně nekrotizující fasciitidy a sepse. Vzácně byly hlášeny případy Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. V případě kožní toxicity a toxicity pro měkké tkáně se závažnými nebo život ohrožujícími zánětlivými nebo infekčními komplikacemi přerušte nebo ukončete podávání Vectibixu. Reakce spojené s infuzí: Mohou se vyskytnout závažné reakce po infuzi (horečka, třesavka, dušnost, anafylaxe, bronchospazmus, hypotenze), při výskytu závažných infuzních reakcí je třeba léčbu přípravkem Vectibix ukončit. Poruchy elektrolytové rovnováhy: Byla pozorována těžká hypomagnezémie, a s ní související hypokalcémie. Rovněž byla pozorována hypokalémie. Pacienty je třeba sledovat a podávat substituci. Akutní renální selhání: Pacienty je třeba poučit, aby při výskytu těžkého průjmu informovali lékaře. Může vést k akutnímu renálnímu selhání. **Interakce** s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**:** U pacientů, kterým byl současně podáván Vectibix a kombinace IFL (fluoruracil, leukovorin, irinotekan), byl zaznamenán vyšší výskyt závažných průjmů; tato kombinace se proto nedoporučuje. Při současném podávání Vectibixu, bevacizumabu a chemoterapeutických režimů (zahrnujících podávání oxaliplatiny nebo irinotekanu) byl pozorován zvýšený počet úmrtí a zhoršení poměru riziko/benefit bez ohledu na stav genu RAS; tato kombinace se proto nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky u pacientů (n = 2588) jsou kožní reakce, které se vyskytují přibližně u 93 %. Tyto reakce jsou většinou mírného nebo středně závažného charakteru, těžkých reakcí je asi 25 % (stupeň 3 dle NCI-CTC) a život ohrožujících < 1 % (stupeň 4 NCI-CTC). Velmi často hlášenými nežádoucími účinky vyskytujícími se u ≥ 20 % pacientů byly gastrointestinální příznaky [průjem (50 %), nauzea (41 %), zvracení (27 %), zácpa (23 %) a bolest břicha (23 %)], nechutenství; celkové potíže [slabost, únava (37 %), pyrexie (20 %)]; periferní edém, poruchy metabolismu a výživy [dehydratace, anorexie (27 %)], infekce a infestace [paronychia (20 %)], poruchy kůže a podkožní tkáně [vyrážka (45 %), akneiformní dermatitida (39 %), olupování kůže, pruritus (35 %), erytém (30 %) a suchá kůže (22 %) a alopecie]. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň po dobu 2 měsíců po podání poslední dávky užívat vhodnou antikoncepci. Ženy by neměly kojit v průběhu léčby a alespoň 2 měsíce po poslední dávce přípravku. **Zvláštní skupiny pacientů:** Bezpečnost a účinnost u pacientů s poškozením ledvin nebo jater nebyla studována. Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem a světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B. V., Minervum 7061, NL-4817 ZK Breda, Nizozemí. **Registrační číslo:** EU/1/07/423/001. **Datum revize textu:** listopad 2016. Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*
* Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 110 02 Praha 1
tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz
CZ-P-954-0117-044486
SC-CZ-PANITUMUMA-00001
URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

SenSura® Mio
Convex

Klinicky prokázané snížení podtékání

Konvexní pomůcka SenSura® Mio. Perfektně sedí při každém pohybu.

Pro více informací volejte
Po - Pá, 8.00 - 16.00 hodin:

Péče o zákazníky
800 100 416
bezplatná informační linka

ERBITUX®
CETUXIMAB

Jediná anti-EGFR léčba hrazená ve 3 indikacích[1,2]:

20 ml balení[1]

mCRC (RAS wt)*

- v 1. linii v kombinaci s režimem FOLFOX nebo FOLFIRI
- v 2. linii v kombinaci s chemoterapií na bázi irinotekanu
- v monoterapii ve 3. linii anebo není-li chemoterapie v 1. či 2. linii tolerována

LA SCCHN#

- v kombinaci s radiační terapií

100 ml balení[2]

R/M SCCHN+

- s chemoterapií na bázi platiny, u nádorů ústní dutiny (Karnofského skóre ≥ 90)

Reference

*mCRC (RAS wt) = metastazující kolorektální karcinom vykazující expresi nemutovaného onkogenu RAS
#LA SCCHN = lokálně pokročilý spinocelulární karcinom hlavy a krku
+R/M SCCHN = relabující a/nebo metastazující spinocelulární karcinom hlavy a krku
1. Rozhodnutí SÚKL, Sp. zn. SUKLS156712/2015/ č.j. sukl144286/2016. Vyvěšeno dne: 16. 5. 2016.
2. Rozhodnutí SÚKL, Sp. zn. SUKLS119953/2016/ č.j. sukl208113/2016. Vyvěšeno dne: 17. 8. 2016.

ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok
Zkrácená informace o přípravku
Léčivá látka: cetuximabum. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím geny RAS divokého typu. Používá se v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu, v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX, a/nebo jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a u pacientů, kteří nesnáší irinotekan. V kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** ERBITUX® je podáván 1x týdně. Úvodní dávka je 400 mg/m², následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. **Kontraindikace:** U pacientů se známou těžkou hypersenzitivní reakcí na cetuximab. Kombinace s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je u metastazujícího kolorektálního karcinomu kontraindikována u pacientů s mutovanými geny RAS nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS znám. Nutno vzít v úvahu i kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii. **Zvláštní upozornění:** Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžité a trvalé přerušení léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté. Mezi příznaky patří bronchospazmus, kopřivka, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztráta vědomí nebo šok. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté (≥ 1/10): hypomagnesemie, zvýšení hladin jaterních enzymů, reakce spojené s infuzí. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky jako mukozitida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. Mezi kožní reakce patří akneiformní vyrážka, poruchy nehtů (paronychium). **Interakce:** V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka–noha. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2–8°C). **Držitel rozhodnutí o registraci:** MerckKGaA, Darmstadt, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **Datum poslední revize textu:** 06/2014. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznamte s úplnou informací o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Merck spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307, www.merck.cz

CZ/ERB/0717/0005(1)

MERCK

OSNA® – odhalující celý obraz

Podporující lepší rozhodnutí o léčbě

Výhody na první pohled:

- vyšší citlivost oproti standardním metodám
- zdokonalený staging
- automatizovaný a standardizovaný postup
- rychlejší dostupnost výsledků, dokonce i během operace pacienta (je-li potřeba)
- snížení pracovní zátěže pro patologickou laboratoř

www.sysmex.cz

Roche

Prokázaná účinnost

Avastin prodlužuje pacientům s mCRC život
při zachování jeho kvality [1]

AVASTIN® 25 mg/ml koncentrát pro přípravu infuzního roztoku – Zkrácená informace o přípravku

Účinná látka: bevacizumabum. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration Limited, Velká Británie. **Registrační čísla:** EU/1/04/300/001-002. **Indikace:** Bevacizumab je indikován k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého střeva nebo rekta v kombinaci chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu. Bevacizumab v kombinaci s kapecitabinem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prsu, u kterých se léčba jinou možnou chemoterapií, včetně antracyklinů a taxanů, nepovažuje za vhodnou. Pacienti, kteří byli v posledních 12 měsících léčeni režimem obsahujícím taxan a antracyklin v adjuvantním podání nemají být léčeni kombinací Avastin + kapecitabin. Bevacizumab přidaný k chemoterapeutickému režimu s platinou je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekabilním pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nemalobuněčným plicním karcinomem jiného histologického typu, než predominantně z dlaždicových buněk. Bevacizumab v kombinaci s erlotinibem je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s neresekovatelným pokročilým, metastazujícím nebo rekurentním nedlaždicovým nemalobuněčným plicním karcinomem s aktivující mutací receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR). Bevacizumab v kombinaci s interferonem alfa-2a je indikován k první linii léčby dospělých pacientů s pokročilým a/nebo metastazujícím karcinomem ledviny. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k úvodní léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádia III B, III C a IV dle klasifikace FIGO) epitelovým nádorem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřišnice. Bevacizumab v kombinaci s karboplatinou a gemcitabinem nebo v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientek s první rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice citlivého na platinu, které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem, topotekanem nebo pegylovaným liposomálním doxorubicinem je indikován k léčbě dospělých pacientek s rekurencí epitelového nádoru vaječníků, vejcovodů nebo primárního nádoru pobřišnice rezistentního k platině, které nebyly léčeny více než dvěma předchozími režimy chemoterapie a které nebyly dosud léčeny bevacizumabem nebo jiným inhibitorem růstového faktoru cévního endotelu (VEGF) nebo receptoru VEGF. Bevacizumab v kombinaci s paklitaxelem a cisplatinou nebo alternativně, u pacientek, kterým nemůže být podaná léčba platinou, s paklitaxelem a topotekanem, je indikován k léčbě dospělých pacientek s přetrvávajícím, rekurentním nebo metastazujícím karcinomem děložního čípku. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo jakoukoli pomocnou látku přípravku, na látky produkované ovariálními buňkami čínských křečků nebo na jiné rekombinantní lidské nebo humanizované protilátky. Těhotenství. **Upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s intraabdominálním zánětlivým procesem (zvýšené riziko vzniku perforace a píštěle GIT), po operaci (byly hlášeny případy závažných komplikací při hojení ran, včetně anastomotických komplikací, končící úmrtím), s nekontrolovanou hypertenzí (riziko hypertenzní krize a proteinurie), ve věku nad 65 let (zvýšené riziko vzniku arteriálních tromboembolických příhod), u pacientů s kongenitální hemoragickou diatézou, získanou koagulopatií nebo u pacientů léčených plnou dávkou antikoagulancií k léčbě tromboembolismu před zahájením léčby Avastinem. V případě vzniku tracheoesofageální píštěle nebo jakékoli píštěle 4 stupně trvale ukončit léčbu. Ukončení léčby zvážit v případě vnitřní píštěle mimo oblast GIT. V ojedinělých případech riziko vzniku reakce na infuzi/hypersenzitivní reakce. Nežádoucí účinky (některé z nich se jevily jako závažné) byly hlášeny při užití v neregistrovaném nitroočním podání. **Klinicky významné interakce:** Bevacizumab neovlivňuje v klinicky závažném rozsahu farmakokinetiku 5-fluorouracilu, irinotekanu, kapecitabinu, oxaliplatiny, cisplatiny, paklitaxelu, doxorubicinu, interferonu alfa-2a a erlotinibu. U některých pacientů léčených kombinací bevacizumabu a sunitinib malátu byla hlášena mikroangiopatická hemolytická anemie (MAHA). Monoklonální protilátky proti EGFR nemají být podávány k léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu v kombinaci s režimem chemoterapie zahrnujícím bevacizumab. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky** (u pacientů léčených jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií): Nejzávažnější pozorované nežádoucí účinky – gastrointestinální perforace, píštěle, hemoragie, arteriální a žilní thromboembolismus, syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie, proteinurie, osteonekróza čelisti. Nejčastější nežádoucí účinky – neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, periferní senzorická neuropatie, astenie, průjem, dysfonie, nausea a jinak nespecifikované bolesti, selhání vaječníků, ve většině případů reversibilní, paronychium při léčbě s erlotinibem. **Dávkování a způsob podání – obecná doporučení:** První dávka Avastinu by měla být podávána během 90 minut ve formě nitrožilní infuze. Jestliže je první infuze dobře snášena, druhá infuze může být podávána během 60 minut. Jestliže je dobře snášena infuze podávaná během 60 minut, všechny následující infuze mohou být podávány během 30 minut. Nepodávejte jako bolus v nitrožilní injekci nebo bolusovou injekcí. Infuze nesmí být podávány nebo míchány s roztoky glukózy. Snížení dávky při výskytu nežádoucích příhod se nedoporučuje. V případě nutnosti musí být léčba buď trvale ukončena nebo dočasně pozastavena. **Doporučené dávkování pro jednotlivé diagnózy:** viz platný Souhrn údajů o přípravku. **Dostupná balení přípravku:** 1× 100 mg bevacizumabu ve 4 ml; 1× 400 mg bevacizumabu v 16 ml koncentrátu pro přípravu infuze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** 2. 6. 2017.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Avastin nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) www.ema.europa.eu

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku Avastin (datum poslední revize textu 2. 6. 2017)

AVASTIN®
bevacizumab

CZ/AVAC/1016/0005b

VŠE PRO LOV
SPORTOVNÍ STŘELBU
A POBYT V PŘÍRODĚ

PODNIKOVÁ PRODEJNA PRAHA
OPLETALOVA 1284/37, 110 00 PRAHA-NOVÉ MĚSTO
TEL.: +420 225 375 800, FAX: +420 225 375 801
E-MAIL: PRODEJNA.PRAHA@CZUB.CZ

PODNIKOVÁ PRODEJNA UHERSKÝ BROD
SVATOPLUKA ČECHA 1283, 688 27 UHERSKÝ BROD
TEL.: 572 655 230, TEL./FAX: 572 655 231
E-MAIL: PRODEJNA@CZUB.CZ

CZ

WWW.CZUB.CZ INFO@CZUB.CZ FACEBOOK.COM/CESKAZBROJOVKA.CZ

DĚKUJEME PARTNERŮM KONGRESU

Carbounion
ČESKÁ ENERGIE

ÚVN
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

s podporou ZRVO MO 1012

POZEMNÍ STAVBY – STAVOSERVIS, A.S.

CZ

GENERALS S.R.O.

DĚKUJEME ZA PODPORU KONGRESU

Generální partner

OLYMPUS

Hlavní partner

SERVIER

Partneři

AMGEN

Coloplast

MERCK

sysmex

Mediální partneři

Gastroenterologie a hepatologie

ONKOLOGICKÁ REVUE

KLINICKÁ ONKOLOGIE

SGO

II. národní kongres
gastrointestinální onkologie
s mezinárodní účastí
II. National Congress
of Gastrointestinal Oncology
with international participation

II. NKGIO 2018 PRAHA

2018 PRAGUE II. NCGIO

2.–3. listopadu 2018 / *November 2–3, 2018*

Vienna House Diplomat Praha / *Prague*

Sekretariát kongresu / Congress Secretariat:
GUARANT International
Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4
Tel.: +420 284 001 444, fax: +420 284 001 448
E-mail: gioncology2018@guarant.cz

www.gioncology2018.org

XXVII. JARNÍ SETKÁNÍ LOKET 2018

13. POSTGRADUÁLNÍ KURZ SPOLEČNOSTI PRO GASTROINTESTINÁLNÍ ONKOLOGII

SGO

ÚVN
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha

ČGS
ČESKÁ GASTROENTEROLOGICKÁ SPOLEČNOST

13. 4. 2018, LOKET NAD OHŘÍ

ONKOCHIRURGIE VE ZMĚNÁCH PRAVIDEL A PŘÍLEŽITOSTÍ

Mediální partner

Gastroenterologie a hepatologie