

Súčasné možnosti diagnostiky kolorektálneho karcinómu

MUDr. Ľudovít Danihel, MUDr. Matúš Rajčok, MUDr. Milan Oravský, PhD., MUDr. Vladimír Bak, PhD., MUDr. Marek Ševčík, doc. MUDr. Milan Schnorrer, CSc.

III. chirurgická klinika LF UK a UNsP Milosrdní bratia, Bratislava

Kolorektálny karcinóm je celosvetovo tretie najčastejšie zhubné ochorenie. Z tohto dôvodu si diagnostika tejto choroby vyžaduje veľkú pozornosť. Súčasné vedecké poznatky nám poskytujú rôzne možnosti diagnostiky kolorektálneho karcinómu. Základným predpokladom zníženia mortality karcinómu hrubého čreva predstavujú preventívne prehliadky a skorý záchyt ochorenia.

Kľúčové slová: karcinóm kolorekta, klinické štádiá, skríning, diagnostika

Current possibilities in diagnostics of colorectal cancer

Colorectal cancer is worldwide the third most common malignant disease. This is the reason why the diagnostics of this illness requires attention. Current scientific knowledge provide different opinions in the diagnosis of this tumor. The basic premise for reducing mortality of colon cancer are preventive examinations and early detection of this disease.

Key words: colorectal cancer, clinical stages, screening, diagnostic

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(1): 50–53

Úvod

Napriek výraznému pokroku v diagnostike a liečbe kolorektálneho karcinómu táto choroba naďalej predstavuje veľmi vážny spoločenský a medicínsky problém. Celosvetovo ide o jedno z najčastejšie sa vyskytujúcich malígnych ochorení po karcinóme pľúc, prostaty a karcinóme prsníka. Podľa štatistických údajov sa v roku 2012 celosvetový počet novodiagnostikovaných pacientov s týmto zhubným ochorením u mužského pohlavia odhadoval na 746 298 prípadov a u ženského pohlavia na 614 304 (1). Päťročné prežívanie pacientov aj vo vyspelých krajinách predstavuje 50 – 55 %, čo je vo veľkej miere spôsobené neskorým záchyтом neoplastického procesu. Incidencia tohto ochorenia má v našich zemepisných šírkach neustále stúpajúcu tendenciu, no napriek tomu v mnohých prípadoch možnosti skorého záchyту zhubného ochorenia hrubého čreva a rekta ostávajú ďaleko za svojimi možnosťami.

Etiológia

Jednoznačná príčina vzniku kolorektálneho karcinómu nie je úplne presne známa. Na základe súčasných vedeckých poznatkov vieme povedať, že ide o multifaktoriálne ochorenie, ktoré je podmienené súhrou endogénnych a exogénnych faktorov. Toto ochorenie môže vzniknúť náhodne alebo na podklade malignizácie slizničných polypov. Medzi tzv. vnútorné faktory patria aj geneticky podmienené formy, ako napríklad familiárna adenomatózna polypóza (FAP), pri ktorej riziko vzniku malígneho procesu

predstavuje takmer 100 % (2). Atenuovaná FAP je takisto formou geneticky podmienenej polypózy, ktorej riziko malígneho zvrhnutia je nielen nižšie, ale aj prepuknutie ochorenia sa zvyčajne vyskytuje v neskoršom veku ako pri FAP. Medzi ďalšie ochorenia spájané s možnosťou malígneho zvrhnutia patria Turcotov syndróm, ktorý predstavuje formu FAP spoločne s nádormi CNS, Gardnerov syndróm, ktorý je kombináciou FAP s veľkým množstvom benígnych extrakolických tumorov, ako aj Peutzov-Jeghersov syndróm, ktorý sa prejavuje hamartóznymi polypmi tráviaceho traktu, ako aj pigmentáciami kože a sliznic.

Lynchov syndróm, predstaviteľ hereditárneho non-polypózneho kolorektálneho karcinómu, sa zvyčajne prejaví pred 50. rokom života a postihnutých býva až 50 % potomkov. Pacienti s Lynchovým syndrómom majú tumor lokalizovaný v prevažnej väčšine v pravej polovici hrubého čreva, pričom toto ochorenie býva často spojené s malígnym ochorením aj iných orgánov.

Medzi exogénne faktory zaraďujeme predovšetkým životný štýl a stravovacie návyky. Príjem vysokokalorických jedál, nadmerný konzum mäsových výrobkov, alkoholu, minimum vlákniny a fyzickej aktivity sa spolupodieľajú na zvýšení rizika vzniku kolorektálneho karcinómu. Fajčenie radíme medzi negatívne faktory, ktoré sú podložené viacerými štúdiami. Na základe nich vieme povedať, že pacienti požívajúci nikotín majú väčšiu úmrtnosť na toto zhubné ochorenie ako nefajčiari. Tento faktor je štatisticky významný predovšetkým u žien (3).

Diagnostika

Eliminovanie rizikových faktorov, úprava životného štýlu, ako aj stravovacích návykov a preventívne prehliadky sú najlepšou prevenciou vzniku a rozvoja tohto ochorenia. Jednou z hlavných súčastí správnej diagnostiky kolorektálneho karcinómu je komunikácia s pacientom a podrobná anamnéza. Analýza informácií terajšieho ochorenia pacienta môže lekára naviesť k stanoveniu podozrenia z neoplastického procesu hrubého čreva. Pri rodinnej anamnéze pátrame po členoch rodiny s kolorektálnym karcinómom, respektíve s pridruženou onkologickou diagnózou či zápalovým ochorením gastrointestinálneho traktu. Pri samotnom fyzikálnom vyšetrení realizujeme aj vyšetrenie per rectum, ktoré patrí medzi základné vyšetrovacie metódy v chirurgii. Každá rezistencia hmatateľná týmto spôsobom sa nachádza maximálne 8 cm od anu. Dôležité je opísať jej polohu, pohyblivosť voči okoliu (Masonova klasifikácia). Z laboratórnych parametrov nás zaujíma obraz anémie, prípadne inej patológie.

Okrem podrobnej anamnézy nám pri stanovení správnej diagnózy pomáha aj široké spektrum vyšetrovacích metód.

Medzi najbežnejšie používané skríningové vyšetrenia zaraďujeme test na okultné krvácanie – TOKS (FOBT – fecal occult blood test). Týmto vyšetrením môžeme potvrdiť prítomnosť krvi v stolici, ktorú pacient voľným okom nespozoruje. Tento test má pomerne dobrú senzitivitu, problémom však ostáva jej nízka špecifita. Negatívne výsledky testu však nevy-

Tabuľka 1. Diagnostika karcinómu kolorekta (4)

Vyšetrenie	KolonCa	RektumCa
Kompletná kolonoskopia	X	X
Onkomarkery	X	X
USG abdomen	X	X
RTG hrudník	X	X
Rektoskopia		X
MRI		X
Rektálna endosonografia		X

lučujú prítomnosť lézie sliznice hrubého čreva. Naopak, falošne pozitívne výsledky (až 45 %) boli v minulosti často ovplyvnené zlou prípravou pacienta. Novšie testy však fungujú na princípe imunohistochemického stanovenia hemoglobínu, čo zabezpečuje redukciu falošne pozitívnych výsledkov.

Ultrasonografické vyšetrenie brušnej dutiny

Ultrasonografia je ekonomicky nenáročný a radiačne nezaťažujúce vyšetrenie, ktorým môžeme odhaliť zhrubnutie steny hrubého čreva či prípadné metastatické postihnutie iných orgánov a tkanív. Ide o zobrazovaciu metódu, ktorej princíp spočíva v detekcii dvoch prostredí s rôznou akustickou impedanciou, pri využití mechanických kmitov s frekvenciou vyššou, ako je horná hranica počuteľnosti ľudského ucha. Aj keď špecifita vyšetrenia kolíše okolo 60 %, zohráva dôležitú rolu v diagnostike karcinómu hrubého čreva. Limitáciou je predovšetkým obezita pacienta či nadmerný meteorizmus. V súčasnosti sa perioperačne využíva pri resekčných výkonoch pečene aj tzv. intraoperačná ultrasonografia (IOUS), ktorej výhodou je priamy kontakt sondy s jej povrchom. Touto zobrazovacou modalitou môžeme presnejšie lokalizovať primárne či sekundárne lézie heparu a iných orgánov s prípadnou metastázou. IOUS umožňuje presnejšie posúdenie vzťahu metastáz k veľkým cievam pečene (hepatálnym vénam), čo môže výrazným spôsobom ovplyvniť rozsah resekcie.

Rektoskopické a kolonoskopické vyšetrenie hrubého čreva

Rigidné rektoskopické vyšetrenie predstavuje formu endoskopického vyšetrenia, ktorá je bežne dostupná v ambulantnej praxi s pomerne nízkym rizikom možných komplikácií. Výhodou je možnosť odberu bioptického materiálu. V závislosti od tolerancie pacienta, pripravenosti čreva a anatomických pomerov vieme takto vyšetriť konečník a aborálny úsek hrubého čreva do hĺbky 16 – 30 cm. Vyšetrenia,

Tabuľka 2. Klasifikácia karcinómu rekta podľa ERUS (Hildebrandt, Feifel, 1985) (5)

Štádium	Rozsah postihnutia
uT1N0	Tumor je obmedzený na mukózu a submukózu
uT2N0	Tumor penetruje lamina muscularis propria s ohraničením na stenu rekta
uT3N0	Tumor prerastá celú stenu rekta s infiltráciou perirektálneho tukového tkaniva
uT4N0	Tumor prerastá do okolitých orgánov
uTxN1	Postihnutie perirektálnych LU

ako napríklad flexibilná sigmoideoskopia, sa na Slovensku neuplatnili a väčšina lekárov indikuje skôr kolonoskopické vyšetrenie.

Kolonoskopia je rozšíreným skriningovým a diagnostickým vyšetrením s terapeutickým potenciálom, ktorým vieme vizualizovať celé hrubé črevo a prípadne aj terminálnu časť ilea. Lézie hrubého čreva môžu byť benígneho alebo malígneho pôvodu. Až 70 % prípadov výskytu karcinómu má pôvod v benígnom adenomatóznom polype. Len 30 % vzniká *de novo* (6). Ak touto modalitou nedokážeme vykonať vyšetrenie v celom rozsahu až po ileocekálnu chlopňu (valvula Bauhini), či už z technických dôvodov, alebo pre kolonoskop nepriechodný stenotizujúci tumor, malo by byť toto vyšetrenie doplnené CT irigografiou na vylúčenie duplexne prebiehajúceho tumorózneho procesu nachádzajúceho sa orálne od miesta, na ktorom sa vyšetrenie ukončilo. Alternatívou CT irigografie je CT alebo MR kolonografia (virtuálna kolonoskopia), ktoré sú ekonomicky náročnejšie. Kolonoskopia môže byť diagnostická alebo terapeutická. Pri diagnostickej kolonoskopii sa snažíme u pacienta lokalizovať neoplastický proces, opísať jeho vzhľad, charakter a odobrať vzorky na histologické vyšetrenie. Podľa súčasných vedeckých poznatkov by sa malo odobrať 4 – 6 vzoriek z rôznych miest lézie na reprezentatívnu odobratého materiálu (7).

Endorektálna ultrasonografia

Veľký krok vpred v rámci diagnostiky karcinómov rekta predstavuje endoskopická ultrasonografia (ERUS), ktorá bola od roku 1983 zavedená do klinickej praxe. Na chirurgický výkon je nesmierne dôležitý poznať presnú charakteristiku a staging tumoru, aby bol zvolený optimálny manažment pacienta. Ide o bezpečné vyšetrenie, počas ktorého sa pacientovi zavedie sonografická sonda cez konečník do oblasti nádorovej lézie, ktorá sa otáča 6-krát za sekundu a vytvára 360-stupňový obraz v transverzálnom priereze bez radiačnej záťaže, s minimálnou prípravou pred samotným vyšetrením. Od roku

Tabuľka 3. T staging tumoru rekta MR vyšetrením podľa Smitha a Browna (8)

T staging	
T1	Invaduje do submukózy
T2	Invaduje do lamina muscularis propria, ale neprechádza cez ňu
T3	Invaduje subserosu
T3a	Zasahuje < 1 mm za MP
T3b	Zasahuje 1 – 5 mm za MP
T3c	Zasahuje 5 – 15 mm za MP
T3d	Zasahuje > 15 mm za MP
T4	Tumor infiltruje
T4a	Peritoneum
T4b	Ostatné orgány

1985 je platná klasifikácia karcinómu rekta na základe ERUS (tabuľka 1) (5). Z viacerých štádií vyplývajúci pri stagingu karcinómu rekta sa preukázala vyššia výťažnosť a špecifita ERUS ako pri CT, a to aj pri stagingu LU, napriek tomu, že presnosť pri ERUS kolíše medzi 75 – 93 %. Tak ako ostatné zobrazovacie metódy, tak aj ERUS dokáže identifikovať zväčšenie LU, no nedokáže rozpoznať etiológiu. Aj keď samotné vyšetrenie je veľkým prínosom v oblasti diagnostiky kolorektálneho karcinómu, ERUS má výrazné limitácie pri pokročilom, stenotizujúcom tumore.

CT vyšetrenie

Medzi štandardné zobrazovacie modalití pri diagnostike zhubného ochorenia hrubého čreva patrí počítačová tomografia (CT – computerized tomography). Na základe vysokej rozlišovacej schopnosti mäkkých tkanív ide o presnejšiu metódu ako ultrasonografia. Dôležitú úlohu zohráva predovšetkým pri opise rozsahu infiltrácie steny hrubého čreva tumorom, ako aj jeho prípadné metastatické šírenie do regionálnych lymfatických uzlín či do vzdialenejších orgánov. Presnosť nálezov CT vyšetrenia pri opise lymfatických uzlín sa pohybuje medzi 35 – 60 % (5). Je to podmienené schopnosťou rozlíšiť lymfatické uzliny väčšie ako 1 cm. Zo štatistických údajov však vieme povedať, že uzliny, v ktorých došlo k malígnym zmenám, sú zväčša veľkosti okolo 5 mm. Takisto týmto vyšetrením vieme opísať len zmenu charakteru lymfatickej uzliny, ale nie jeho etiológiu.

Magnetická rezonancia

Magnetická rezonancia (MR) nadobúda čoraz väčší význam pri stagingu karcinómu rekta. Podľa UICC klasifikácie rektum siaha do hĺbky 16 cm od anu. MR našla svoje uplatnenie predovšetkým pri tumoroch dolnej (0 – 6 cm)

Tabuľka 4. N staging tumoru kolorekta MR vyšetrením podľa Smitha a Browna (8)

Nx	Nie sú opísané metastaticky zmenené uzliny pre nekompletnú vzorku
N0	Nie sú prítomné metastaticky zmenené uzliny
N1	Prítomné karcinomatózne bunky v 1 – 3 uzlinách
N1a	1 metastaticky zmenená uzlina
N1b	2 – 3 metastaticky zmenené uzliny
N1c	Prítomnosť karcinomatózných buniek v tukovom tkanive v okolí bez uzlín, bez známok metastaticky zmenených uzlín
N2	Prítomnosť nádorových buniek v 4 a viacerých uzlinách
N2a	4 – 6 metastaticky zmenených uzlín
N2b	Viac ako 7 metastaticky zmenených uzlín

a strednej časti rekta (6 – 12 cm), kde sú výsledky vyšetrenia presnejšie ako pri CT vyšetrení. Vyšetrenie touto zobrazovacou metódou spočíva predovšetkým v schopnosti magnetického poľa ovplyvniť atómy vodíka. Na správny staging neoplastického procesu rekta a určenie adekvátnej liečby by malo vyšetrenie zahŕňať presné určenie TN štádia, ako aj vzdialenosť tumoru od mezorektálnej fascie. Podľa predbežných záverov viacerých štúdií sa predpokladá zmena interpretácie výsledkov tohto vyšetrenia v snahe doceliť optimálny manažment pacienta pri čo najvyššej kvalite života. Komplikáciou pri vyhodnocovaní výsledkov je určenie štádia T3a, T3b, pri ktorom dochádza k tzv. dezmozplastickéj reakcii, keď rádiológ vie len veľmi ťažko určiť, či ide o nádorovo zmenené štruktúry, čoho výsledkom je v mnohých prípadoch nad- či podhodnotenie lézie. Význam v presnom stanovení tumoru spočíva v indikácii pacienta na neoadjuvantnú terapiu (predoperačnú rádioterapiu alebo rádioterapiu v kombinácii s chemoterapiou). V súčasnosti sú pacienti v I. štádiu indikovaní na primárny chirurgický výkon, pričom pacienti vo vyšších štádiách na neoadjuvantnú terapiu.

N staging karcinómov strednej časti rekta a predovšetkým pri tumoroch dolnej časti rekta predstavuje 65 – 80 % špecificitu, čo sa však z hľadiska významu pri stanovení celkovej liečby považuje za nedostačujúce (9). Súčasnými technickými možnosťami a vedeckými poznatkami nie sme schopní zvýšiť presnosť N stagingu. Podľa platných klasifikácií sa N staging určuje na základe veľkosti a charakteru lymfatickej uzliny. Z klinickej praxe však môžeme povedať, že aj lymfatické uzliny menšie ako 5 mm môžu byť už metastaticky postihnuté, preto klasifikácia lymfatických uzlín len na základe veľkosti je nedostačujúca.

Pozitronová emisná tomografia

Pozitronová emisná tomografia (PET) predstavuje zobrazovaciu metódu fungujúcu na základe detekcie F-18-fluoro-2-deoxy-D-glukózy (FDG). Táto látka je vychytávaná predovšetkým v malígne zmenených bunkách. V súčasnosti sa v praxi využíva tzv. PET CT vyšetrenie, ktoré predstavuje kombináciu pozitronovej emisnej tomografie a počítačovej tomografie s cieľom zvýšenia presnosti lokalizácie malígne zmenených buniek. Veľký význam tohto vyšetrenia spočíva predovšetkým pri diagnostike recidív karcinómu kolorekta. Vzhľadom na to, že táto metóda je neustále vo vývoji, aj jej presnosť a špecificita sa stále zvyšujú. Môžeme povedať, že v súčasnosti je presnosť PET CT vyšetrenia 78 – 89 %. Ostatné obdobie ukázalo výrazný vzostup indikácií na využitie tejto diagnostickej modalitity pri diagnostike kolorektálneho karcinómu, najmä u pacientov s pokročilým nálezom, u ktorých nie je možný radikálny chirurgický výkon.

Onkomarkery

Tzv. onkomarkery predstavujú nádorové antigény, ktoré sú produkované nádorovo, ale aj zápalovo zmenenými bunkami a čiastočne uvoľňované do periférnej cirkulácie. Vzhľadom na to, že ich zvýšené hodnoty sa vyskytujú aj pri zápalových (nezhubných) ochoreniach, mali by byť ich pozitívne hodnoty brané len v korelácii s klinickým nálezom a výsledkami zobrazovacích metód. Nesmierne dôležité je sledovanie ich dynamiky v časovom intervale. Pri diagnostike karcinómu hrubého čreva a rekta využívame stanovenie karcinoembryonálneho antigénu (CEA), ktorého hodnoty bývajú častejšie zvýšené v neskoršom štádiu ochorenia. Uplatnenie tohto onkomarkera spočíva v sledovaní jeho dynamiky pred resekcijným výkonom a po ňom. Medzi ďalšie stanovované onkomarkery v klinickej praxi radíme aj Ca 19-9. Dvojkombináciou oboch markerov sa zisťuje pozitívita aspoň jedného z nich približne u 70 % pacientov, pričom stanovenie samotného Ca 19-9 je pozitívne len v 15 % prípadov (10).

Stanovenie miRNA v exozómoch sa ukazuje podľa doterajších výsledkov ako výrazne citlivejšia metóda ako stanovenie onkomarkerov. Podľa japonskej štúdie sa u všetkých pacientov, ktorí podstúpili toto vyšetrenie, preukázala signifikantne vyššia expresia miRNA v porovnaní so stanovením onkomarkerov, a to aj u pacientov s T1 tumorom (11).

Metódy molekulovej biológie

Medzi veľmi dôležité metódy patrí vyšetrenie tzv. mikrosatelitnej instability, ktoré sa využíva predovšetkým pri hereditárnych nonpolypóz-

nych karcinómoch hrubého čreva (HNPCC). Ide o autozomálne dominantné dedičné ochorenie, podmienené mutáciami v tzv. DNA-Mismatch génoch *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* a *PMS2*. Na základe mikrosatelitnej instability rozdeľujeme tieto tumory na mikrosatelitne stabilné a na tumory s vysokou mierou instability. Lynchov syndróm ako najčastejší predstaviteľ hereditárneho nonpolypózneho karcinómu môže byť podmienený či už zdedením mutácie MMR génu alebo spontánnou mikrosatelitnou instabilitou, spôsobenou hypermetyláciou *MLH1*-promótoru.

Vždy je potrebné pacienta dôkladne vyšetriť, aby sa stanovil čo najpresnejší staging tumoru, ktorý je rozhodujúci pre ďalší manažment pacienta.

Diskusia

Objasnenie presných príčin vzniku nádorového procesu hrubého čreva by znamenalo výrazný krok vpred pre prognózu a liečbu pacientov. V súčasnosti sú na základe vedeckých poznatkov preventívne prehliadky a skrining jedinými možnosťami skorého záchytu malígneho ochorenia hrubého čreva. Vzhľadom na stúpajúci výskyt kolorektálneho karcinómu v našich zemepisných šírkach by mali pacienti po 40. roku života absolvovať preventívne prehliadky pravidelne. Skorší výskyt tohto ochorenia je raritný a podmienený genetickými mutáciami. V poslednom štatisticky spracovanom roku 2008 bolo v SR registrovaných 2 187 nových prípadov zhubného ochorenia kolorekta u mužov a 1 621 nových prípadov u žien (12). Platí však, že anamnéza a ťažkosti pacienta sú základom správne stanovenej diagnózy, a preto by sa nikdy nemali podceňovať. Funkčné poruchy tráviaceho systému si zasluhujú plnú pozornosť lekára a následné správne zvolenie algoritmu vyšetrení. Treba si však uvedomiť, že klinická symptomatológia pacientov s karcinómom v pravej polovici hrubého čreva sa prejavuje v mnohých prípadoch až v pokročilom štádiu. Je to podmienené jednak širším priesvitom tejto časti hrubého čreva, ale aj charakterom stolice, ktorá tu obsahuje ešte značné množstvo vody. To je aj dôvod, prečo pacient aj pri pomerne veľkom tumore nemusí pozorovať žiadne zmeny charakteru stolice a nemusí mať problémy s pasážou. Pri diagnostike a liečbe kolorektálneho karcinómu je požiadavkou súčasnosti multidisciplinárna spolupráca všeobecného lekára, gastroenterológa, chirurga, rádiológa, patológa, molekulového biológa a onkológa. Aj napriek vyspelým zobrazovacím možnostiam ostáva naďalej veľkým problémom súčasnej chirurgie kolorekta diagnostika karcinómov nízkej

a strednej časti rekta. Stanovenie hraničných T2 – T3 tumorov je sťažené prítomnosťou dezmozplastickéj reakcie, ktorá v mnohých prípadoch vedie k nadhodnoteniu výsledkov, a tým k zmeně terapeutického postupu. Z predbežných výsledkov ostatných štúdií sa predpokladá zmena klasifikácie TN štádia, čím by sa mohlo docieľiť zníženie počtu pacientov indikovaných na neoadjuvantnú terapiu.

Literatúra

1. 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):E359–386.
2. Krška Z, Hoskovec D, Petruželka L, a kol. *Nádory tlustého čreva*. *Chirurgická onkologie*. Praha: Grada; 2014: 541–551.
3. Van der Hel OL, BuenodeMesquita HB, Sandkuijl L, et al. Rapid N-acetyltransferase 2 input phenotype and smoking may increase risk of colorectal cancer in Women (Netherlands). *CancerCausesControl*. 2003;14:293–298.
4. Pox C, Aretz S, Bischoff C, et al. S3 – Leitlinie Kolorektales Karzinom [online]. AWMF, Version 1.1, 2014. Available from: <http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLL_S3_KRK_2014-08.pdf>. Accessed October 14, 2015.
5. Prochotský A. *Diagnostika kolorektálneho karcinómu. Karcinóm hrubého čreva a konečníka*. Litera Medica; 2006: 623.
6. Kliment M, Falt P, Fojtík P, et al. Endoskopická diagnostika a liečba povrchových kolorektálnych neoplázií. *Endoskopie*. 2009;18(4):150–5.
7. Marshall JB, Diaz-Arias AA, Barthel JS, et al. Prospective evaluation of optimal number of biopsy specimens and brush cytology in the diagnosis of cancer of the colorectum. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:1352–1354.
8. Smith N, Brown G. Preoperativestaging of rectalcancer. *Acta Oncol*. 2008;47(1):20–31.
9. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, LauWerner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and Ca 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2000;20:5195–5198.
10. Ogata-Kawata, H, Masashi I, Kurioka D, et al. Circulating Exosomal microRNAs as biomarkers of Colon cancer [online]. 2014. Available from: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092921>>. Accessed December 20, 2015.
11. Ondrušová M, Špánik S, Pšenková M. Vybrané ukazovatele epidemiológie kolorektálneho karcinómu na Slovensku. *Onkológia*. 2015;10(4):219–22.
12. Kreis ME, Strassburg J. *Moderne Chirurgie des Rektumkarzinoms*. Springer 2015

MUDr. Ľudovít Danihel
 III. chirurgická klinika LF UK a UNsP
 Milosrdní bratia
 Nám. SNP 10, 814 65 Bratislava
 l.danihel@gmail.com

