Screening kolorektálního karcinomu

Štěpán Suchánek, Tomáš Grega, Miroslav Zavoral

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenské fakultní nemocnice Praha

Souhrn

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi nejčastější maligní onemocnění ve vyspělých zemích. Screening KRK, jako nástroj sekundární prevence, prokazatelně snižuje incidenci a mortalitu tohoto onemocnění. Umožňuje zachytit nejen prekancerózní léze, ale také časná stadia kolorektálního karcinomu, které lze efektivně léčit. V České republice byl zahájen Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v roce 2000. Týká se asymptomatických jedinců, kteří jsou starší 50 let a mají negativní osobní a rodinnou anamnézu kolorektální neoplazie. Mezi základní nástroje screeningu v České republice patří testy na okultní krvácení do stolice a koloskopie. Zavedením populačního screeningového programu adresným zvaním v roce 2014 došlo ke zvýšení účasti cílové populace na screeningu.

Klíčová slova: adresné zvaní – epidemiologie – kolorektální karcinom – populační screening – screeningové testy

Colorectal cancer screening

Summary

In developed countries, colorectal cancer represents one of the most common malignancy. Screening of colorectal cancer, as a tool of secondary prevention, lead to reduction of the incidence and mortality of this disease. It allows to capture not only the precancerous lesions, but also the earlier stages of colorectal cancer, which can be effectively treated. In the Czech Republic the National colorectal cancer screening program was launched in 2000. It is focused to asymptomatic individuals over 50 years old, who have a negative personal and family history of colorectal neoplasia. The basic tools of colorectal cancer screening in the Czech Republic include fecal occult blood test and colonoscopy. Introduction a population based screening program by addressed invitation in 2014 led to increase the participation of the target population for screening.

Key words: address invitation – colorectal cancer – epidemiology – population based screening – screening tests

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) patří mezi populační onemocnění postihující zejména jedince v produktivním věku. Průměrný věk pacienta v době diagnózy je 60–75 let, ale téměř 20 % všech nemocných je mladších než 60 let [1]. Incidence a mortalita KRK je vyšší u mužů než u žen. V absolutních číslech je ročně v České republice (ČR) nově diagnostikováno kolem 8 000 pacientů s tímto onemocněním a přibližně 4 000 pacientů na toto onemocnění umírá. Rizikové faktory spojené s výskytem KRK zahrnují zejména špatné stravovací návyky a nízkou fyzickou aktivitu s nadměrnou tělesnou hmotností. Hlavním neovlivnitelným rizikovým faktorem je věk nad 50 let. Mezi další neovlivnitelné rizikové faktory patří pozitivní rodinná anamnéza, přítomnost hereditárních polypózních syndromů a nespecifických střevních zánětů (inflammatory bowel disease – IBD).

Ovlivnění stravovacích návyků a redukce váhy si klade za cíl primární prevence. Z hlediska ovlivnění epidemiologie má hlavní význam sekundární prevence – screening a dispenzarizace. Screening KRK se týká pouze asympto-

matických jedinců, kteří mají věk nad 50 let s negativní osobní či rodinnou anamnézou KRK a nejsou nositeli hereditárních polypózních syndromů či IBD.

Dispenzarizace se týká jedinců s osobní nebo rodinnou anamnézou polypů nebo KRK, jedinců s hereditárními syndromy nebo IBD.

Naprostou většinu všech KRK (asi 80–85 %) tvoří sporadická forma onemocnění způsobená akumulací genetických mutací v epitelových buňkách tlustého střeva během života. Proces kancerogeneze probíhá nejčastěji cestou adenomového polypu (prekancerózní léze) a vznik invazivního karcinomu touto cestou trvá přibližně 8–10 let [2]. Obzvláště rizikové jsou tzv. pokročilé adenomy (velikost polypů > 10 mm, tubulovilózní nebo vilózní charakter polypu anebo přítomnost dysplastických změn vysokého stupně), které se transformují do invazivního karcinomu v kratším časovém intervalu.

Principem screeningu KRK je zachytit tyto prekancerózní léze a jejich odstraněním zabránit další progresi do karcinomu. Kromě toho může screening KRK vést ke zvýšenému nálezu časných stadií KRK na úkor stadií

pokročilých. Stanovení časně diagnózy KRK u asymptomatického jedince je spojeno s 90% pravděpodobností 5letého přežití. Naopak, v případě trvání symptomů 3 měsíce nebo 7 měsíců dochází k poklesu pravděpodobnosti 5letého přežití na 40 %, respektive 25 % [3].

Epidemiologie

Státy střední Evropy se řadí mezi země s nejvyšší incidencí a mortalitou KRK celosvětově, ČR obsazuje dlouhodobě přední příčky. Zatímco v letech 2010–2011 obsazovala ČR 2. místo v incidenci KRK v Evropě, dle nejnovějších dat došlo k posunu ČR na 5. místo v incidenci za Slovensko, Maďarsko, Dánsko a Nizozemí (graf 1), [4]. Incidence a mortalita KRK v ČR měla stoupající trend až do roku 2003 [5]. Nicméně mezi lety 2003–2014 pozorujeme postupný pokles incidence KRK o 16 % a mortality dokonce o 37,7 % (graf 1). Prevalence KRK naopak kontinuálně narůstá, v roce 2013 dosáhla hodnot kolem 55 000 jedinců a předpokládá se, že v roce 2020 bude představovat hodnotu až 75 000 osob. Současné trendy v epidemiologii KRK souvisí s kontinuálním rozvíjením screeningového programu KRK v ČR a také se zlepšováním diagnostiky a terapie tohoto onemocnění.

Nepříznivé výsledky zůstávají v zastoupení jednotlivých stadií KRK. Poslední data z roku 2013 naznačují setrvalě vysokou incidenci KRK ve stadiu III a IV (více než 50 % všech případů) [6]. Dle prediktivních statistických modelů dochází k prodlužování 5letého relativního přežívání. Zatímco v letech 1995–1999 dosahovalo 5leté relativní přežití u pacientů s KRK v I. stadiu 75 %, dosahuje současné 5leté relativní přežití v období 2010–20113 téměř 91 %.

Screening KRK v ČR

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 – test okultního krvácení do stolice (TOKS) a koloskopie. Od roku 2013 jsou používány výhradně imunochemické TOKS, které jsou charakterizovány jednodušší manipulací, absencí diety a vyšší senzitivitou v porovnání s guajakovými testy. Koloskopie probíhá v centrech pro screeningovou koloskopii, která musí splňovat přísná kritéria kvality a jsou pravidelně akreditována. Asymptomatickým jedincům s negativní osobní a rodinnou anamnézou kolorektální neoplazie je ve věku 50 let nabízen cestou praktického lékaře nebo gynekologa imunochemický TOKS 1krát ročně a v případě pozitivního výsledku následuje TOKS pozitivní koloskopie. Od 55 let se můžou jedinci rozhodnout buď pro pokračování v absolvování TOKS v 2letém intervalu, nebo přímo absolvování tzv. screeningové koloskopie, 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 < 60 let, kdy je doporučována screeningová koloskopie 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 populač-

Graf 1. Epidemiologické trendy KRK v ČR. Upraveno podle [5]

nímu screeningovému programu, podle kterého by měl být každý jedinec z cílové populace identifikován a individuálně pozván ke screeningu KRK. V ČR platí určitá varianta populačního screeningového programu – ke screeningu KRK jsou zváni pouze jedinci, kteří se dlouhodobě neúčastní screeningového programu. Program zvaný je koordinován Ministerstvem zdravotnictví ČR ve spolupráci s plátcí zdravotní péče a s odbornými lékařskými společnostmi.

Screeningové metody

Základní nástroje screeningu můžeme rozdělit na 2 hlavní typy – testování stolice anebo provedení endoskopického, případně radiologického vyšetření. Testování stolice zahrnuje kromě klasických guajakových testů (gTOKS) a imunochemických testů (FIT – fecal immunochemical tests) [7] také DNA fekální testy, které detekují přítomnost DNA mutací asociovaných s KRK ve stolici [8]. Endoskopické a radiologické screeningové metody jsou založené na vizualizaci střeva a zahrnují optickou koloskopii, flexibilní sigmoidoskopii (FS), CT kolografii a kapslovou koloskopii [9–11].

Kombinace jednotlivých screeningových metod je variabilní a liší se dle jednotlivých screeningových programů v různých státech. Např. Polsko využívá pouze jednostupňový screeningový program založený na provádění screeningových koloskopií bez provedení TOKS. V USA jsou kromě klasických TOKS a koloskopií využívány také DNA fekální testy a CT kolografie [12]. V Anglii využívají také flexibilní sigmoidoskopii, která prokázala redukci incidence KRK o 31–33 % a redukci mortality KRK o 38–43 % v porovnání s jedinci, kteří ne-

podstoupili žádný screening [13]. Obecně lze říct, že provedení jakéhokoliv screeningového testu je spojeno s redukcí incidence a mortality v porovnání se situací, v níž není proveden žádný screening. Použití kapslové koloskopie jako screeningové metody není zatím rutinně doporučeno vzhledem k vyšší ceně.

Cílený screening KRK

V současnosti je věnované velké úsilí k personalizovanému screeningu KRK. Obecným paradigmatem screeningového programu KRK je hodnocení věku, osobní a rodinné anamnézy. Zahájení screeningu KRK je obecně doporučováno od 50. roku života u každého asymptomatického jedince s negativní osobní a rodinnou anamnézou kolorektální neoplazie, resp. není výskyt kolorektální neoplazie u příbuzného 1. stupně mladšího 60 let. V případě jedinců s rodinnou anamnézou kolorektální neoplazie u příbuzného 1. stupně ve věku pod 60 let je doporučována koloskopie od 40 let věku nebo 10 let před diagnózou u jejich příbuzného.

Nicméně, jedinci s běžným rizikem vzniku KRK (věk nad 50 let) s přítomností metabolického syndromu a ICHS mají kromě jiných nádorů také vyšší riziko kolorektálního karcinomu [14]. Existují snahy o nalezení jednoduchého skoré pravděpodobnosti, na základě kterého by bylo možné odhadnout riziko výskytu KRK u jedinců s běžným rizikem KRK. Jako příklad lze uvést práci polských autorů, kteří na základě retrospektivní analýzy rizikových faktorů KRK (věk, pohlaví, pozitivní rodinná anamnéza, nikotinismus, BMI ≥ 30 kg/m²) ve screeningové populaci ve věku 40–66 let stanovili skóre pravděpodobnosti detekce kolorektální neoplazie [15].

Graf 2. Celkové pokrytí cílové populace screeningem (muži a ženy ≥ 50 let). Upraveno podle [5]

Efektivita screeningu KRK

Efektivitu screeningu KRK lze hodnotit použitím epidemiologických mikrosimulačních modelů používaných např. v USA. Tyto modely dokážou predikovat nejen 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 [16]. V ČR tyto mikrosimulační modely nelze uplatnit z důvodu absence propojení jednotlivých sběrných dat z 3 databází (Registr screeningových koloskopií, 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. Tato data ukazují klesající tendenci v incidenci a mortalitě KRK od zahájení screeningového programu v ČR a prodloužení přežívání pacientů s KRK (viz výše).

Výsledky Národního screeningového programu v ČR

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 koloskopie. V 2. 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 adheencí, 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 % (graf 2). Díky adresnému zvaní došlo k nárůstu počtu vyšetření TOKS o 30 % a screeningových koloskopií 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 ke zvýšenému zachytu kolorektální neoplazie ve screeningové populaci.

Od zavedení Národního registru screeningových koloskopií v roce 2006 do března roku 2016 bylo v rámci screeningu KRK provedeno (resp. dosud do registru zadáno) 211 380 koloskopií, přičemž 169 070 bylo TOKS pozitivních, a 42 310 screeningových koloskopií. U TOKS pozitivní koloskopie činil zachyt adenomů (adenoma detection rate – ADR) 37,0 % (celkem 62 539 jedinců s adenomy) a 27,2 % u screeningové koloskopie (celkem 11 517 jedinců). V průběhu let došlo k postupnému zvyšování ADR u TOKS pozitivních koloskopií (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 17 143 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 koloskopií dosáhlo u TOKS pozitivních koloskopií 94,7 %, respektive 97,7 % u screeningových koloskopií. 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 koloskopických vyšetření.

Screening KRK a horní hranice věku

Vzhledem k prodlužujícímu se věku populace patří mezi diskutovanou problematiku screeningových programů stanovení horní věkové hranice screeningu. Organizovaný screening KRK u seniorů (≥ 75 let) je kontroverzní, jelikož chybí randomizovaná data a výsledky klinických studií. Starší jedinci jsou ve vyšším riziku vzniku KRK, nicméně mají také vyšší riziko komplikací souvisejících s výkonem a střevní přípravou (dysbalancí vnitřního prostředí, ledvinné nebo srdeční selhání). Nezanedbatelným faktorem je také vyšší podíl neadekvátní střevní přípravy, riziko arytmií a útlumu dechového centra během premedikace. Evropská gastrointestinální společnost doporučuje ukončení screeningu ve věku 75 let. Naproti tomu, Americké sdružení odborníků (The United States Preventive Services Task Force – USPSTF) doporučuje individualizaci screeningu v péči o seniory [17]. V ČR není stanovena pevná horní hranice věku, v němž by měl být screening KRK ukončen, nicméně adresné zvaní cílové populace je ukončeno ve věku 70 let. Základními faktory, které je nutné zvážit před zařazením seniora do screeningu, jsou předpokládaná střední délka života, komorbidita a schopnost podstoupit léčbu v případě výskytu KRK.

Závěr

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 patogenetice onemocnění by měl každý jedinec ve věku ≥ 50 let absolvovat screeningové vyšetření na KRK. Kromě zachytu prekancerózních lézí ovlivňuje screening také terapii KRK, protože léčba KRK je mnohem efektivnější v časných stadiích 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 zachytu kolorektální neoplazie. I přes nárůst koloskopických vyšetření zůstává poměr jejich komplikací v ČR na nízké úrovni.

Práce vznikla za podpory grantů MO 1012 a Progres Q28/LF1.

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(4): 973–984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3892/ijo.2013.2041>>.
3. Suchánek 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): 8103–8111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8103>>.
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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>>.
5. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Národní onkologický registr (NOR). Dostupné z WWW: <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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.11.002>>.
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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.040>>.
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): 2704–2714. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa033403>>.
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): 1310–1322. <<http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr284>>. Erratum in *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(24): 1903.
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): 658–665. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.225623>>.
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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.025>>.
12. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem* 2014; 47(10–11): 921–939. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.019>>.
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. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60551-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60551-X)>.
14. El Zoghbi M, Cummings LC. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc* 2016; 8(5): 252–258. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4253/wjge.v8.i5.252>>.
15. Kaminski MF, Polkowski M, Kraszewska E et al. A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut* 2014; 63(7): 1112–1119. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304965>>.
16. Zauber AG. The impact of screening on colorectal cancer mortality and incidence: has it really made a difference? *Dig Dis Sci* 2015; 60(3): 681–691. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3600-5>>.
17. Wilson JA. Colon Cancer Screening in the Elderly: When Do We Stop? *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2010; 121: 94–103.

doc. MUDr. Štěpán Suchánek, Ph.D.

✉ stepan.suchanek@uvn.cz

Oddělení gastrointestinální endoskopie Interní kliniky

1. LF UK a ÚVN - Vojenské fakultní nemocnice, Praha

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 31. 10. 2017

Přijato po recenzi: 18. 4. 2018