

Přehled současných metod screeningu kolorektálního karcinomu

Ivana Mikoviny Kajzrlíková¹, Petr Víték^{1,2}

¹Beskydské Gastrocentrum, Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.

²Katedra interních oborů LF OU, Ostrava

Souhrn

Programy screeningu kolorektálního karcinomu jsou jednostupňové a dvoustupňové. Cílem všech screeningových vyšetření je záchyt časného onemocnění u asymptomatických jedinců. Cílem tohoto článku je aktuální přehled metod screeningu kolorektálního karcinomu, kterými jsou test na okultní krvácení, flexibilní sigmoideoskopie, kolonoskopie, CT kolografie, kapslová koloskopie, sérové markery a testy DNA ve stolici. Zlatým standardem vyšetření tlustého střeva a konečníku stále zůstává koloskopie a ve většině zemí je screening kolorektálního karcinomu založen na imunochemickém testu na okultní krvácení následovaném koloskopickým vyšetřením při pozitivním výsledku.

Klíčová slova: asymptomatická nemoc – koloskopie – kolorektální neoplazie – screening

Overview of current modalities of colorectal cancer screening

Summary

There are one-step and two-steps programs for colorectal cancer screening. The aim of all screening examinations is to detect early stage of the disease in asymptomatic patient. The aim of this article is actual review of current screening modalities such as fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, CT colonography, capsule endoscopy, blood-based tests and stool DNA tests. Colonoscopy still remains the gold standard for detection of colorectal neoplasias. In majority of countries worldwide programs for colorectal cancer screening are based on immunochemical fecal occult blood test followed by colonoscopy when positive.

Key words: asymptomatic disease – colonoscopy – colorectal neoplasms – mass screening

Úvod

Naprostá většina karcinomů vzniká z adenomových polypů [1]. Klinické studie ukazují, že koloskopický screening a odstranění adenomů snižuje incidenci i mortalitu kolorektálního karcinomu (KRK) [2]. V National Polyp Study vedlo odstranění adenomů k přibližně 50% redukci mortality KRK [3].

Existují jednostupňové a dvoustupňové screeningové programy. K **jednostupňovým** patří koloskopie, flexibilní sigmoideoskopie a CT kolografie. K **dvoustupňovým** patří test na okultní krvácení, po jehož pozitivním výsledku následuje koloskopie nebo flexibilní sigmoideoskopie. Nové metody jako kolonická kapsle a DNA testy zatím nejsou mimo studie v praxi rozšířeny.

Cílem všech screeningových vyšetření je záchyt časného onemocnění u asymptomatických jedinců, protože je dokázáno, že diagnóza KRK u asymptomatického nemocného je spojena s 90% 5letým přežitím, zatímco pokud trvají symptomy 3, resp. 7 měsíců, je 5leté přežití pouze 40%, resp. 25% [4,5].

Cílem tohoto článku je aktuální přehled metod screeningu kolorektálního karcinomu a jejich možností.

Test na okultní krvácení

Guajakový test na okultní krvácení do stolice (TOKS) je založen na detekci hemoglobinu pomocí peroxidázové reakce hemového železa, která zbarví guajakovou pryskyřici modře. Jedna vyšetřovací souprava obsahuje 3 testovací karty. Vysoké dávky vitamínu C způsobují falešně negativní reakci, takže je nutné ho 3 dny předem vysadit [6]. Dále je vyšetření ovlivněno přítomností hemoglobinu v potravě a falešně pozitivní výsledek může být způsoben i přítomností rostlinných peroxidáz v některých druzích kořenové zeleniny [7].

Senzitivita jednoho testu využívajícího starší guajakovou metodu je pouze 30–40% [8]. Postupně byly vyvíjeny testy s vyšší senzitivitou, po původním Hemoccult následoval Hemoccult II, Hemoccult-R a Hemoccult SENZA, jehož senzitivita pro KRK dosáhla 64–80 % [9]. TOKS je však nutné v 1–2letých intervalech opakovat, což snižuje spolupráci s vyšetřením. Guidelines z roku 2008 nedoporučují pro screening KRK metody, jejichž senzitivita je nižší než 50 %, takže z TOKS by měl být použit pouze Hemoccult SENZA nebo imunochemický test [10].

Imunochemický test prokazuje hemoglobin pomocí protilátky proti lidskému globinu, takže detekuje pouze lidský globin a nereaguje na potraviny s peroxidázovou aktivitou a na krvácení z horního zažívacího traktu, v němž je globin natráven. Většinou se odebírají 1–2 vzorky. Existují kvalitativní nebo kvantitativní testy s cut-off hodnotou hemoglobinu nejčastěji 75–100 ng/ml [11].

Optimální cut-off hodnota hemoglobinu byla pro Českou republiku dle studie Kovářové stanovena na 75 ng/ml při použití jednoho testu (senzitivita 73 %, specifita 90 %) [12]. V porovnání s guajakovým TOKS má imunochemický TOKS 2–3krát vyšší senzitivitu pro KRK, pokročilou neoplazii i pro jakoukoliv neoplazii, specifita je rovněž vyšší [13].

Z důvodu menší stability globinu oproti hemu je nutné testy uchovávat v chladničce a zpracovávat do 7 dnů. Studie z Itálie ukazuje variaci koncentrace hemoglobinu v závislosti na teplotě, zvýšení okolní teploty o 1 °C snižuje pravděpodobnost pozitivního testu o 0,7 %. V létě byla pravděpodobnost detekce KRK nebo pokročilého adenomu o 13 % nižší než v zimě [14,15].

Flexibilní sigmoidoskopie

Flexibilní sigmoidoskopie je ve srovnání s koloskopií méně časově náročná, má méně komplikací a její provedení nevyžaduje tolik zručnosti a zkušenosti. V případě nálezu pokročilého adenomu následuje koloskopické vyšetření.

V roce 2010 byla v časopise Lancet publikována rozsáhlá randomizovaná multicentrická studie profesorky Atkin a jejího týmu testující, zda jednou provedenou sigmoidoskopie mezi 55. a 64. rokem redukuje incidenci a mortalitu KRK. V této studii probíhající ve 14 britských nemocnicích byla ve skupině jedinců podstupujících sigmoidoskopii redukována incidence KRK o 33 % a mortalita o 43 %. Incidence distálního KRK byla redukována o 50 %. Počet lidí, kteří musí podstoupit screening, aby bylo zabráněno jedné diagnóze KRK nebo úmrtí na KRK, bylo po 11letém sledování 191, resp. 489 [16].

Dle některých prací není v detekci adenomů a počtu komplikací rozdíl mezi vyšetřením prováděným gastroenterologem a specializovanou zkušenou sestrou [17,18].

Koloskopie

Koloskopie je sice invazivní vyšetření, ovšem dovolí vyšetřit celé tlusté střevo, na rozdíl od jiných screeningových metod nevyžaduje časté opakování a jde o jednodušnější screeningové vyšetření. Je prokázáno, že při použití dvoustupňového screeningu, jako je TOKS nebo flexibilní sigmoidoskopie následované koloskopií při pozitivním nálezu, až 5–20 % jedinců s pozitivním nálezem již následující vyšetření nepodstoupí [19,20].

Je však také prokázáno, že koloskopie neposkytuje plnou ochranu před KRK, zejména u neoplazií lokalizovaných v pravém tračníku [21–23]. Až 5 % karcinomů a ještě vyšší procento adenomů zůstane během koloskopie nezachyceno [24,25]. Vzhledem k těmto faktům je kladen velký důraz na kvalitu koloskopického vyšetření a sledování jednotlivých indikátorů kvality.

Koloskopie je považována za zlatý standard ve screeningu KRK, ovšem nejsou k dispozici randomizované studie prokazující snížení mortality. Jedinou zemí, v níž je screening KRK založen čistě na koloskopii, je Polsko, zde také byla efektivita koloskopického screeningu ověřena v prospektivní studii [25,26]. Polští představitelé národního screeningového programu se také podílejí na organizování mezinárodní studie NordICC Study mapující vliv koloskopického screeningu na mortalitu KRK. Design studie byl publikován v červenci roku 2012 v časopise Endoscopy. Do studie budou zařazeni muži i ženy 55–64 let a randomizováni do větvi s jednou screeningovou koloskopií (očekáváno 22 800 osob) a bez screeningu (očekáváno 45 600 osob), primární cíle jsou mortalita na KRK a incidence KRK po 15 letech sledování. Je očekávána 50% redukce mortality na KRK po absolvování koloskopického vyšetření a 50% spolupráce se screeningem, takže 25% celková redukce mortality na KRK [27].

CT kolografie

CT kolografie nebo také virtuální koloskopie je miniinvasivní vyšetření zobrazující průběh celého tlustého střeva. K dalším výhodám oproti koloskopii patří rychlost vyšetření, možnost detekce extrakolických patologií a dále fakt, že nemusí být použita sedace [28]. V Johnsonově studii s 2 600 asymptomatickými jedinci v průměrném riziku, kteří podstoupili jak CT kolografii, tak koloskopii, CT kolografický screening identifikoval 90 % osob s adenomem či KRK větším než 10 mm. Per-polyp senzitivita pro větší adenomy/KRK byla $0,84 \pm 0,04$. Per-pacient senzitivita detekce adenomů větší než 6 mm včetně byla 0,78 [29]. Dle studie, kterou publikoval Rajapaksa v roce 2005, je extrakolická patologie nalezena u 33,2 % pacientů, z toho závažné nálezy tvoří 12,5 %. K nejčastějším nalezeným závažným extrakolickým patologiím patří ložisko plic, mezenterální lymfadenopatie, ložisko nadledvin, jaterní a kostní metastázy [30]. Nevýhodou CT kolografie je radiační zátěž vyšetřované populace. Vyšetření CT kolografií rovněž vyžaduje obdobnou přípravu jako koloskopie.

Kolonická kapsle

Dle doporučení z roku 2011 je senzitivita kapsle pro léze v kolon 73 %, specifita 89 % [31]. Holleran zkoumal roli kapslové endoskopie v redukcii screeningových koloskopií u screeningové populace s pozitivním TOKS. Negativní prediktivní hodnota kolonické kapsle zde byla 90 % pro jakýkoliv polyp a 96 % pro signifikantní lézi. Autor navrhuje možnost využití kolonické kapsle jako filtrovacího testu u jedinců s pozitivním TOKS, protože by redukovala počet koloskopických vyšetření o 71 % [32].

V letech 2011–2014 probíhala na 4 pracovištích v České republice prospektivní multicentrická cross-over studie porovnávající přesnost kapsle 2. generace s koloskopickým vyšetřením. Celkem bylo vyšetřeno 203 asymptomatických jedinců screeningového věku, u 23 % vyšetřovaných byl nalezen adenom, ve 4 % to byl adenom > 10 mm. Senzitivita této kapsle druhé generace pro polypy ≥ 6 mm a ≥ 10 mm a pro adenomy ≥ 10 mm byla 76 %, 91 %, resp.

100 %, specifická pro polypy ≥ 6 mm a ≥ 10 mm dosáhla 97 % a 98 % [33].

Nevýhodou kapsle oproti koloskopii je nemožnost insuflace. To se snaží vyřešit nová kapsle CO₂ mfort Cap, která je v současnosti testována na porcinním modelu. Reakcí kyseliny citrónové v horním kompartmentu kapsle s bikarbonátem sodným v dolním kompartmentu se uvolňuje CO₂ do vzdálenosti průměrně 32 mm a umožňuje tak komfortní prohlédnutí sliznice tlustého střeva [34]. Další nevýhodou vyšetření je nutnost delší a intenzivnější přípravy střeva než při koloskopii.

Sérové markery – Septin 9

Test Septin 9 (mSEPT9) detekuje metylaci tumor supresorového genu mSEPT9 v séru. Pro screeningovou populaci v běžném riziku má mSEPT9 pro KRK senzitivitu 48 % a specifitu 92 % u 2 opakování, a senzitivitu 64 % a specifitu 88 % u 3 opakování [35]. Dle studie Ladabauma je screening založený na testování mSEPT9 efektivnější než žádný screening, ovšem méně efektivní a dražší než screening založený na imunochemickém TOKS a na kombinaci TOKS s koloskopií [36].

Testy DNA ve stolici

Jelikož u pacientů s KRK můžeme ve stolici najít nádorové buňky, je možné testování genetických alterací přítomných u KRK ze stolice. Četné studie ukázaly, že je u pacientů s KRK možné detekovat mutace K-RAS, APC, p53 i jiných genů [37–39].

V roce 2001 testoval Dong detekci mutací 3 markerů ve stolici: TP53, BAT26 a K-RAS, všechny markery dohromady identifikovaly 71 % pacientů s KRK a 92 % pacientů s KRK se sledovanou genetickou alterací [40]. V roce 2004 publikoval Imperiale studii srovnávající efektivitu Hemocultu II a panelu DNA ve stolici s 21 mutacemi. DNA panel vs Hemocult II identifikoval 52 % vs 13 % invazivních karcinomů, 41 % vs 14 % pokročilých neoplazií (karcinom a pokročilý adenom), 18 % vs 11 % pokročilých adenomů. Přestože v této studii byla senzitivita obou metod nedostatečná, senzitivita testu DNA ve stolici byla signifikantně vyšší než u Hemocultu II [41].

Závěr

Metod, které lze použít pro screening kolorektálního karcinomu, je celá řada, volba konkrétního designu screeningového programu závisí mimo jiné na ekonomických možnostech zdravotního systému. Obecně je přijímáno, že screening jakoukoli metodou je lepší než žádný screening. Zlatým standardem vyšetření tlustého střeva a konečníku stále zůstává koloskopie a ve většině zemí je screening kolorektálního karcinomu založen na imunochemickém testu na okultní krvácení následovaném koloskopickým vyšetřením při jeho pozitivním výsledku.

Literatura

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5): 759–767.

2. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. *Gastrointest Endosc* 2012; 76(1): 110–117.

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): 687–696.

4. Deyhle P. Colonic cancer – diagnosis, check-up, prevention. *Internist (Berl)* 1979; 20(1): 39–43.

5. Zavoral M, Suchanek S, Majek O et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014; 20(14): 3825–3834.

6. Jaffe RM, Kasten B, Young DS et al. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975; 83(6): 824–826.

7. Fialová L. Hemoglobin ve stolici – okultní krvácení. In: Fialová L. *Návody k praktickým cvičením z lékařské biochemie s klinicko-biochemickými aplikacemi*. Medprint: Praha 2000.

8. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996; 334(3): 155–159.

9. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1462–1470.

10. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(3): 130–160.

11. Nakama H, Zhang B, Zhang X. Evaluation of the optimum cut-off point in immunochemical occult blood testing in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37(3): 398–401.

12. Kovarova JT, Zavoral M, Zima T et al. Improvements in colorectal cancer screening programmes – quantitative immunochemical faecal occult blood testing – how to set the cut-off for a particular population. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2012; 156(2): 143–150.

13. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49(14): 3049–3054.

14. Kovářová J. Kvantitativní test ve screeningu kolorektálního karcinomu – pohled do blízké budoucnosti. *Gastroent Hepatol* 2011; 65(2): 90–93.

15. Grazzini G, Ventura L, Zappa M et al. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut* 2010; 59(11): 1511–1515.

16. 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.

17. Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J et al. Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: a randomized trial. *Gastroenterology* 1999; 117(2): 312–318.

18. Cooper MA, Timmouth JM, Rabeneck L. Registered nurse-performed flexible sigmoidoscopy in Ontario: development and implementation of the curriculum and program. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28(1): 13–18.

19. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59(1): 62–68.

20. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56(2): 210–214.

21. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V et al. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(2): 89–95.
22. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150(1): 1–8.
23. Singh H, Nugent Z, Demers AA et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 2010; 139(4): 1128–1137.
24. Lieberman D. A call to action – measuring the quality of colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2588–2589.
25. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1795–1803.
26. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1863–1872.
27. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2012; 44(7): 695–702.
28. Burling D, Halligan S, Slater A et al. Potentially serious adverse events at CT colonography in symptomatic patients: national survey of the United Kingdom. *Radiology* 2006; 239(2): 464–471.
29. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008; 359(12): 1207–1217.
30. Rajapaksa RC, Macari M, Bini EJ. Prevalence and impact of extracolonic findings in patients undergoing CT colonography. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(9): 767–771.
31. Spada C, Hassan C, Sturmiolo GC et al. Literature review and recommendations for clinical application of Colon Capsule Endoscopy. *Dig Liver Dis* 2011; 43(4): 251–258.
32. Holleran G, Leen R, O'Morain C et al. Colon capsule endoscopy as possible filter test for colonoscopy selection in a screening population with positive fecal immunology. *Endoscopy* 2014; 46(6): 473–478.
33. 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. *Gastroent Hepatol* 2014; 68(3): 218–224.
34. Pasricha T, Smith BF, Mitchell VR et al. Controlled colonic insufflation by a remotely triggered capsule for improved mucosal visualization. *Endoscopy* 2014; 46(7): 614–618.
35. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63(2): 317–325.
36. Ladabaum U, Alvarez-Osorio L, Rösch T et al. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in Germany: current endoscopic and fecal testing strategies versus plasma methylated Septin 9 DNA. *Endoscopy International Open* 2014; 2(2): E96–E104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1377182>>.
37. Nollau P, Moser C, Weinland G et al. Detection of K-ras mutations in stools of patients with colorectal cancer by mutant-enriched PCR. *Int J Cancer* 1996; 66(3): 332–336.
38. Deuter R, Müller O. Detection of APC mutations in stool DNA of patients with colorectal cancer by HD-PCR. *Hum Mutat* 1998; 11(1): 84–89.
39. Eguchi S, Kohara N, Komuta K et al. Mutations of the p53 gene in the stool of patients with resectable colorectal cancer. *Cancer* 1996; 77(8 Suppl): S1707–S1710.
40. Dong SM, Traverso G, Johnson C et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(11): 858–865.
41. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. (Colorectal Cancer Study Group). Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351(26): 2704–2714.

MUDr. Ivana Mikoviny Kajzrlíková, Ph.D.
✉ kajzrlikova@kolonoskopie.cz

Beskydské Gastrocentrum, Interní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p.o.
www.nemfm.cz

Doručeno do redakce 22. 9. 2015
Přijato po recenzi 16. 12. 2015