

VYUŽITÍ TESTŮ NA OKULTNÍ KRVÁCENÍ DO STOLICE VE SCREENINGU KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

prof. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D., MUDr. Štěpán Suchánek, prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Kolorektální karcinom (KRK) představuje významný medicínský problém a to jak v celosvětovém měřítku, tak i v České republice (ČR), kde každý rok onemocní téměř 8 000 osob a přibližně 5 000 jich na toto zhoubné onemocnění zemře. Jedním z projevů přítomnosti kolorektální neoplazie může být intermitentní krvácení do stolice, které je tzv. okultní, tedy není makroskopicky patrné. Proto se k jeho detekci užívají testy na okultní krvácení do stolice (TOKS), které jsou buď na bázi chemické (guajakové testy, gTOKS, které detekují peroxidázové aktivity částečně natráveného hemoglobinu) nebo imunochemické (FIT, využívají specifických protilátek proti lidskému hemoglobinu). Výhodou guajakových testů oproti imunochemickým je jejich nižší cena, delší zkušenosti s užíváním ve screeningových programech, relativně jednoduché vyhodnocení, které je proveditelné v ambulantním provozu. U imunochemických testů je udávána vyšší senzitivita, možnost kvantifikace, snazší odběr vzorku stolice a nejsou nutná dietní omezení. V poslední době bylo publikováno větší množství studií (Japonsko, Austrálie, Izrael, Holandsko, Itálie), které favorizují užívání FIT. V České republice se využívá gTOKS v populačním screeningu již od roku 2000. V letech 2000–2005 byl proveden téměř 1 000 000 gTOKS s pozitivitou 5,7%. Při následných kolonoskopiích (z indikace pozitivního TOKS) bylo diagnostikováno téměř 2 800 karcinomů a endoskopicky odstraněno přibližně 20 000 adenomů. Tyto údaje potvrzují význam gTOKS a screeningu KRK.

Klíčová slova: guajakový test, imunochemický test, okultní krvácení do stolice, kolorektální neoplazie, screening kolorektálního karcinomu.

Med. Pro Praxi 2008; 5(11): 417–419

Úvod

Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější zhoubná onemocnění na světě. Česká republika z mnoha důvodů (genetická zátěž, environmentální faktory, stravovací návyky) zaujímá vedoucí postavení ve světových statistikách incidence a mortality KRK – každý rok je diagnostikováno zhruba 8 000 nových onemocnění a téměř 5 000 pacientů zemře. KRK nicméně patří mezi nejlépe léčitelné nádory, pokud se zachytí v časném stadiu. Proto byly vyvinuty screeningové programy, které jsou schopny odhalit tato časná stadia KRK i u pacientů, kteří nemají dosud žádné varovné příznaky (enteroragie, anemie, váhový úbytek, změna vyprazdňovacího rytmu). Z mnoha studií vyplynulo, že proces kancerogeneze (maligní přeměny adenomového polypu) je dlouhodobý (8–10 let) a že během této doby dochází k intermitentnímu, okultnímu krvácení z pokročilých adenomů (větší než 1 cm, těžká dysplazie, vilózní komponenta), které lze detekovat pomocí TOKS, které jsou založeny na chemické nebo imunochemické detekci hemoglobinu. Tyto testy jsou prvním krokem v dvouetapových screeningových programech a ve většině případů jsou následovány kolonoskopickým vyšetřením.

Charakteristiky jednotlivých typů TOKS

Guajakový test (gTOKS): Principem testu je přenos kyslíku ze zdroje (peroxid vodíku) působením hemoglobinu (pseudoperoxidázová aktivita) na

guajakovou pryskyřici, která se mění touto reakcí z formy redukované (bezbarvá) na oxidovanou (modrá). Vzhledem k tomu, že hem je relativně stabilní při průchodu GIT, může zachycené krvácení pocházet i z vyšších oddílů trávicího traktu (např. žaludku). gTOKS reagují s jakoukoliv peroxidázou, která je přítomna ve stolici (např. rostlinná) a falešně pozitivní mohou být při požití většího množství červeného masa a některých léků (nesteroidní antirevmatika, kyselina acetylsalicylová). Naopak falešně negativní výsledky byly pozorovány při konzumaci většího množství (několik g/den) kyseliny askorbové (2). Odběr vzorku se provádí dřevěnou špátlí a je nutné se vyhnout kontaminaci (zejména s vodou v záchodové míse). Vyhodnocení testu se provádí buď v laboratořích, nebo v ambulancích praktického lékaře zejména středním zdravotnickým personálem, který by měl být v této činnosti dostatečně vyškolen. Hodnocení je kvalitativní a je s výhodou ho provést s odstupem 72 hodin od odběru, čímž se minimalizuje problém interference s rostlinnou peroxidázou (7). Pokud je gTOKS proveden pouze jedenkrát, je jeho senzitivita 35–80%. Proto je nutné test provádět opakovaně (tabulka 1). Senzitivitu lze zvýšit použitím citlivějšího testu (Heamoccult Sensa) nebo rehydratací klasického gTOKS (Haemoccult) – obojí však snižuje specifitu (10).

Imunochemický test (FIT): Používá specifické protilátky k lidskému hemoglobinu, proto nejsou nutná dietní opatření. Navíc je globin rychle degradován trávicími enzymy a tím je tedy selektivně zaměřen

na okultní krvácení z kolorekta. Odběr vzorku se liší dle typu FIT, nicméně je sofistikovanější. Odběrová nádoba obsahuje kartáček, kterým se otře stolice a vloží se do septa v nádobě, které definuje přesné množství stolice. Výsledek lze kvantifikovat při použití analyzátorů, které mají nastaveno fixní nebo volitelné rozhraní mezi normálními a patologickými hodnotami (cut-off value). Tato hodnota má odpovídat optimální citlivosti a specifitě a může se lišit v závislosti na charakteru vyšetřované populace. Provedení testů na analyzátořech s volitelným rozhraním je vyhrazeno biochemickým laboratorům (1, 6).

Národní program screeningu kolorektálního karcinomu v ČR

V ČR se populační screening KRK provádí od 1. 7. 2000 u asymptomatických jedinců starších 50 let, kteří mají negativní osobní a rodinnou anamnézu ve smyslu kolorektální neoplazie. Guajakový TOKS je nabízen ve dvouletém intervalu v ambulancích praktických lékařů v rámci preventivní zdravotní prohlídky. V případě positivity gTOKS je indikována kolonoskopie. Design programu byl postaven na zkušenostech z předchozího období (3, 4, 5):

1. 6 pilotních studií (1979–1984)
2. Český screeningový program (1985–1991)
3. Pražský projekt (1997–1998).

Jak v Českém screeningovém programu, tak i v Pražském projektu byl použit gTOKS

Tabulka 1. Porovnání guajakových a imunochemických TOKS

Druh testu	Cena	Odběr	Dietní opatření	Interference s léky	Oblast GIT, ze které je detekováno krvácení	Specifická pro kolorektální neoplázii	Senzitivita pro kolorektální karcinom
Guajakový	Nižší	Složitější	Ano	Ano	Celý GIT	90–98 %	35–80 % při jednom testu přes 90 % při opakování
Imunochemický	Vyšší	Jednodušší	Ne	Ne	Kolorektum	okolo 95%	70–90 %

Tabulka 2. Screening KRK v ČR v letech 2000–2005: přímá a nepřímá agregovaná data

	TOKS celkem	TOKS pozitivní	Kolono celkem	Kolono TOKS+	KRK celkem	KRK TOKS+	Adenomy celkem	Adenomy TOKS+
Celkem	977 973	55 728	429 332	49 756	15 692	2 797	100 002	19 257

(Haemoccult test, 3 psaníčka) a oba tyto projekty byly spojeny s vysokou compliance občanů, která byla 83 %, resp. 89 % pro vrácené testy a 89 %, resp. 69 % pro kolonoskopii u TOKS pozitivních probandů.

V letech 2000–2005 probíhala monitorace a evaluace screeningového programu na základě agregovaných (souhrnných) dat. Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP) poskytovala v pololetních intervalech počet gTOKS vyšetření, celkový počet kolonoskopií a endoskopických polypektomií ze všech indikací, tedy tzv. data nepřímá. Výkony a nálezy z indikace pozitivního gTOKS (data přímá) byly shromažďovány a monitorovány regionálními koordinátory. Z dat za toto období vyplývá, že byl proveden

téměř 1 milion TOKS, ze kterých bylo zhruba 55 000 pozitivních (5,7 %). Každá desátá kolonoskopie byla provedena z indikace pozitivního gTOKS a každý šestý kolorektální karcinom byl diagnostikován a každý pátý adenomový polyp byl odstraněn jen na základě screeningu (tabulka 2).

Od roku 2006 probíhá pilotní projekt s novým systémem sběru dat. Jde o data individuální, přímá a jsou proto velmi přesná, navíc jednoduše auditovatelná. Data shromažďují a on-line ukládají endoskopické jednotky po celé ČR. Dosud se na tomto projektu podílí 165 (80 %) pracovišť s tím, že 50 z nich akceptovalo zadávání v plném rozsahu (více jak 40 jedinců za rok). Tato data jsou nicméně stále zpracovávána.

Závěr

FIT má bezpochyby vyšší specifitu a citlivost než gTOKS (8, 9), ale jeho význam pro populační screening není zatím definitivně stanoven, neboť publikace s použitím FIT mají zatím charakter klinických studií. V českém screeningovém programu byl jen za dobu prvních pěti let proveden téměř jeden milion gTOKS, což je počet ve světovém měřítku ojedinělý. Od roku 2006 byla navíc zavedena informační síť, díky které lze pracovat s individuálními on-line daty. Lze tedy říci, že program screeningu KRK v ČR je funkční a má svůj význam. Snížení prevalence KRK na podkladě populačního screeningu lze však očekávat až v delším časovém intervalu. FIT může tento předpoklad zlepšit. Zásadním krokem do budoucna

je zvýšení compliance cílové populace na screeningovém programu.

Poděkování: Autoři děkují gastroenterologickým koordinátorům populačního screeningu v regionech ČR (J. Bureš, P. Dítě, Z. Dostálík, J. Hájek, J.

Janků, R. Keil, M. Kment, V. Procházka, J. Roubalík, O. Shonová, J. Stehlík, J. Špičák, J. Štuksa, M. Tomanová, P. Zdeněk), zástupcům Institutu biostatistiky a analýz MU Brno (J. Dušek, O. Májek, K. Chroust), VZP (P. Pokorný) a koordinátorovi za PL (B. Seifert).

MUDr. Štěpán Suchánek

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN Praha
Oddělení gastroenterologie, hepatologie a metabolismu
U vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6
e-mail: stepan.suchanek@uvn.cz

Literatura

1. Crotta S, Castiglione G, Grazzini G, et al. Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical fecal occult blood testing: results in a northern Italian community. *Ur. J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 33–37.
2. Frič P. Screening kolosálního karcinomu testováním na okultní krev ve stolici – zkušenosti v České Republice. In: Jablonská M, a kol. *Kolorektální karcinom*. Praha: Grada Publishing, 2000: 353–355.
3. Frič P. The use of Haemoccult test in the early diagnosis of colorectal cancer – experience from six pilot studies in Czechoslovakia. In: Hardcastle JV. *Haemoccult screening for the early detection of colorectal cancer*. Stuttgart: Schattauer, 1986: 73–74.
4. Frič P, Zavoral M, Dvořáková H, et al. An adapted program of colorectal cancer screening – 7-years experience and cost-benefit analysis. *Hepato-Gastroenterology* 1994; 41: 413–416.
5. Frič P, Zavoral M, Čekal J, et al. Screening kolorektálního karcinomu v současném systému zdravotní péče (Pražský projekt). *Endoskopie* 1999; 8: 39–45.
6. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, Vilkin A, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Leshno M, Niv Y. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 244–255.
7. Sinatra M, St John DJB, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999; 45: 123–126.
8. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2007; 109(9): 1925–1926.
9. Van Gossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening program. *Gastroenterology* 2008; 135(1): 83–90.
10. Young GP, St John DJB, Wineawer SJ, et al. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening?: recommendations based on performance characteristics in population studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2499–2507.