

Kolorektálny karcinóm a FOB skrining v ambulancii všeobecného lekára

MUDr. Beáta Blahová

Ambulancia všeobecného lekára, Krompachy

Počet novodiagnostikovaných nádorových ochorení neustále narastá. Z nich významný podiel tvorí kolorektálny karcinóm. Z toho vyvstáva potreba včasného zachytenia ochorenia, kým je ešte bez symptómov, ktoré významne ovplyvňujú perspektívu chorých. Jednou z možností je test na okultné krvácanie s možnosťou vyhodnotenia priamo v ambulancii.

Kľúčové slová: kolorektálny karcinóm, test na okultné krvácanie.

Colorectal carcinoma and FOB in general practice

The number of newly diagnosed cancer is steadily growing. Colorectal carcinoma is a significant proportion of them. From this arises the need for an early capture of the disease without symptoms, which significantly affects the perspective of patients. One of the options is Faecal Occult Blood test, which can be evaluated directly in the doctor's office.

Key words: colorectal carcinoma, faecal occult blood test.

Od 70. rokov minulého storočia, po ústupe výskytu infekčných chorôb preventabilných očkovaním, predstavujú zhubné nádory druhú najčastejšiu príčinu smrti (po úmrtiach na choroby obehovej sústavy) vo svete.

V slovenskej populácii pribúda ročne viac ako 25 000 novohlásených prípadov zhubných nádorov (vrátane nádorov in situ). Takmer 70 % všetkých zhubných nádorov (ZN) sa vyskytuje u mužov a žien vo veku nad 60 rokov.

U mužov dominujú nádory pľúc, kolorekta a prostaty. U žien sú to prsníky, pohlavné orgány (telo maternice, krčok maternice, vaječníky) a kolorektum (obrázok 1), (1).

Kolorektálny karcinóm

Kolorektálny karcinóm (KRCA) patrí medzi najzávažnejšie súčasné problémy sveta v oblasti neprenosných chorôb. Je celosvetovo tretím najrozšírenejším druhom rakoviny u mužov (663 000 prípadov; 10,0 % celkovo) a druhým najrozšírenejším druhom rakoviny u žien (571 000 prípadov; 9,4 %). Takmer 60 % prípadov sa vyskytuje vo vyspelých štátoch. Najviac prípadov bolo zaznamenaných v Austrálii a Novom Zélande a v západnej Európe. Najmenej prípadov bolo v Afrike (okrem Južnej Afriky) a v južnej a centrálnej Ázii. Incidencia je vyššia u mužov v porovnaní so ženami (približný pomer je 1,4 : 1).

Ročne je počet úmrtí na KRCA celosvetovo približne 608 000, čo tvorí 8 % z úmrtí na všetky druhy onkologických ochorení a prislúcha mu štvrté miesto.

Na Slovensku bolo v r. 2008 hlásených novodiagnostikovaných 2 138 prípadov u mužov a 1 511 prípadov u žien. Mortalita v r. 2008 bola

742 u žien a 1 089 u mužov. Počet diagnostikovaných ochorení má stúpajúcu tendenciu (2).

Nepriaznivé trendy v incidencii a mortalite nútia spoločnosť obracať sa k tomuto problému. Problematike včasnej detekcii a prevencii KRCA sa venujú odborné tímy a prebiehajú množstvá odborných diskusií.

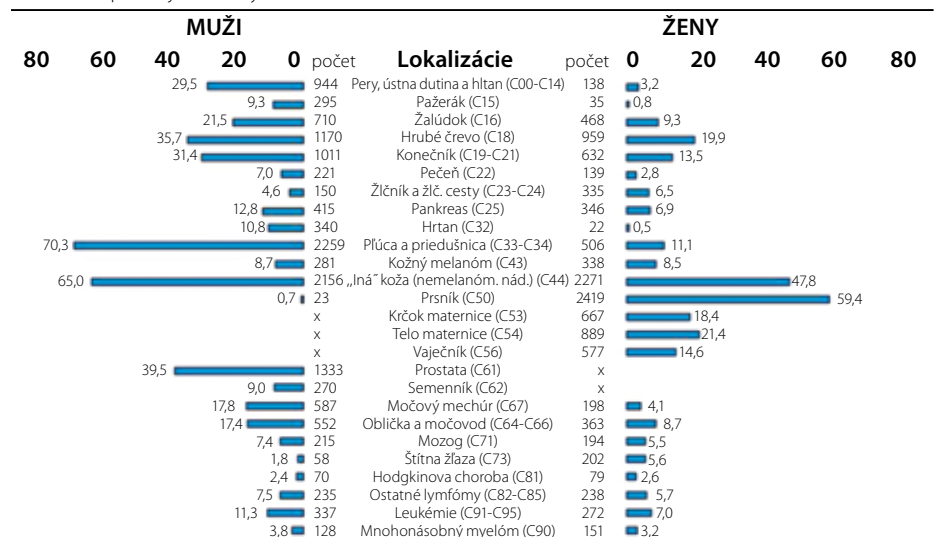
Pre efektivitu intervencií neexistujú dostatočné dôkazy. Napriek možnostiam diagnostiky a terapie mortalita v dôsledku KRCA neklesá. Pritom nádory hrubého čreva a konečníka sú najlepšie preventabilné nádory vnútorných orgánov. Možným riešením je včasné zachytenie ochorenia v období bez symptómov. Podľa medzinárodných prehľadov majú pacienti so zachyteným nádorom v štádiu Dukes A, v ktorom je karcinóm obmedzený na črevnú stenu,

83 % nádej na päťročné prežitie. Pacienti s nádorom rozšíreným do miazgových uzlín, majú 38 % nádej na päťročné prežitie a pacienti so vzdialenými metastázami len 3 %. Nádor zostáva dlho asymptomatický, hlavne v proximálnych častiach hrubého čreva. Napriek úsiliu je stále 90 % prípadov diagnostikovaných u symptomatických pacientov (3).

Etiopatogenéza

Kolorektálny karcinóm vychádza z buniek sliznice hrubého čreva a konečníka, ktoré sa menia defektmi génov (APC, DCC), antionkogénov (Ki-ras). Deviatim z desať KRCA predchádza benígny adenóm, ktorý považujeme za prekancerózu. O rizikovosti polypu rozhoduje jeho veľkosť a histologická štruktúra. Vilózne adenómy

Obrázok 1. Celkový počet novohlásených zhubných nádorov v SR v období rokov 2001–2005 a ich incidencia podľa jednotlivých lokalizácií



Zdroj: Správa o stave zdravotníctva na Slovensku, 2011

majú vo všeobecnosti vyššie riziko malígneho zvratu než adenómy tubulárne. Malígne bunky sú spočiatku lokalizované len v sliznici. Invazívny karcinóm vzniká preniknutím buniek cez muscularis mucoasae črevnej steny. Na vnútrobunkovej úrovni prebieha mnohostupňový proces karcinogenézy s kumuláciou mutácií a dysregulácií v génoch riadiacich bunkový cyklus (predovšetkým protoonkogény a tumorsupresorové gény), čo vedie k strate kontroly nad proliferáciou, nekontrolovanému bunkovému deleniu, invazívnemu rastu a metastázovaniu.

Malígna premena polypu na adenokarcinóm je pomalý proces, ktorý prebieha rádovo v rokoch, obvykle 8 – 10 rokov, a poskytuje tak dostatok času na včasnú detekciu a profylaxiu, respektíve liečbu.

Proces môže byť uľahčený a urýchlený, pokiaľ genóm daného jedinca už obsahuje zdedenú, alebo novovzniknutú mutáciu niektorých z alel dôležitých génov. Takto možno vysvetliť interindividuálnu variabilitu v rýchlosti rozvoja nádoru a v citlivosti na rizikové faktory. Histologicky zriedkavo ide o karcinoid, vzácné o sarkóm. Vo väčšine prípadov (90 %) vo všetkých lokalizáciách ide o adenokarcinóm. 60 – 70 % nádorov je lokalizovaných distálne od lienálnej flexúry, 10 % v dosahu prsta pri palpácii konečníka. V 3 % prípadov sa vyskytuje tzv. synchronný karcinóm, t. j. súbežný nádor v inej časti hrubého čreva. O tzv. metachrómnom nádore hovoríme, ak po odstránení nádoru vznikne v čreve nový nádor.

Z patogenetického hľadiska rozlišujeme niekoľko typov KRCA, keď najdôležitejšie je členenie na sporadickú formu a familiárnu resp. hereditárnu formu.

Možnosti prevencie

Primárna prevencia je snaha o elimináciu rizikových faktorov. Pre väčšinu odporúčaných aktivít a preventívnych opatrení zatiaľ nemáme presvedčivé dôkazy. Existujú však podklady pre diétne poradenstvo a ovplyvňovanie životného štýlu našich pacientov, ktoré sú považované za zníženie rizika vzniku nádoru. Napríklad, zvýšenie podielu vlákniny v strave, obmedzenie podielu živočíšnych tukov, obmedzenie spotreby červeného mäsa, alkoholu, nefajčenie, udržiavanie ideálnej hmotnosti, zavedenie režimu pravidelnej stolice, pohyb a cvičenie, ochrana pred nadmerným slnením, zvýšenie prívodu kalcia v potrave. V súčasnosti prebiehajú štúdie skúmajúce protektívny vplyv aspirínu (3, 4, 5).

Sekundárna prevencia zahŕňa skoré zachytenie ochorenia a ovlivnenie už vzniknutého ochorenia. Diagnostikovanie včasných štádií

nádorov a prekanceróz významne ovplyvňuje perspektívu chorých. Sekundárna prevencia vyžaduje dobrú spoluprácu lekára a jeho pacienta.

Terciárna prevencia v onkológii znamená predchádzanie ďalším škodám v dôsledku nádorového ochorenia alebo terapie.

Kvartérna prevencia znamená identifikáciu a predchádzanie dôsledkom progredujúcich a nevyliciteľných chorôb a porúch, optimalizáciu zvyškových funkcií a kvality života (3, 6).

Skríning

Skríning je rozpoznávanie zdravotného problému (choroby, stavu) u osôb, ktoré nevidia známky tohto problému, pomocou testov alebo metód, ktoré rozlíšia medzi tými, ktorí daný zdravotný problém pravdepodobne majú, alebo sú v jeho riziku, a tými, ktorí postihnutí nie sú.

Skríning KRCA má vzhľadom na vysokú incidenciu a mortalitu veľký význam. Odporúčania sú na začatie od 50. roku života. Najčastejšie používanými vyšetreniami v rámci skríningu je test na prítomnosť okultného krvácania v stolici (TOKS) a kolonoskopia. Podľa rizikovosti jedinca sú stanovené odporúčania a postupy. Rozlišujeme pacientov s bežným a zvýšeným rizikom vzniku KRCA. Jednou z možností je ponúkací, **oportúnny skríning**, pri ktorom ho praktický lekár ponúka svojim kapitovaným poistencom vo veku nad 50 rokov, s bežným rizikom vzniku KRCA TOKS. Poistenec s bežným rizikom vzniku KRCA má u nás nárok na toto vyšetrenie každé dva roky. U poistencov so zvýšeným rizikom nie je test vekovo obmedzený. V prípade pozitivity testu musí byť pacient odoslaný na kolonoskopické vyšetrenie. Ďalšou možnosťou je **pozývaci skríning**, ktorý už aktívne prebieha vo viacerých európskych štátoch. Ide o aktívne zasielanie TOKS vybranej skupine obyvateľstva. V SR tiež úspešne prebiehala predpilotná štúdia. Tretou možnosťou je **kolonoskopický skríning** (7). Od 1. 4. 2009 platí zákon, ktorý umožňuje poistencovi staršiemu ako 50 rokov absolvovať skrínigové kolonoskopické vyšetrenie. Vyšetrenie je hrazené a poistenec s bežným rizikom má na neho nárok raz za 10 rokov (8).

Test na okultné krvácanie v stolici TOKS

- má nízku diagnostickú hodnotu – negatívny TOKS nevyklučuje prítomnosť nádoru ani polypu
- vzhľadom na predpoklad, že krvácanie z polypov alebo nádorov je intermitentné, je potrebné test opakovať v určenom intervale

- pozitívny TOKS je indikáciou na totálnu kolonoskopiu

Fyziologické straty krvi: u dospelého človeka dochádza denne ku strate 0,5 – 2,5 ml krvi, (t. j. cca 0,3 – 1,3 mg hemoglobínu na 1 g stolice). Z toho vyplýva, že testy na okultné krvácanie sú nastavené tak, aby túto koncentráciu nedetekovali ako pozitívny nález.

K dispozícii máme testy guajakové, imunochemické, prístrojové s kvantitatívnym výsledkom (s možnosťou nastavenia cut – off).

Guajakový test

Princíp spočíva v reakcii guajakovej živice na peroxidázovú aktivitu hemoglobínu. K reakcii dochádza pri uvoľnení hemoglobínu z červených krviniek po natravení bunecnej membrány. K tomu dochádza v tráviacej trubici účinkom proteolytických enzýmov. Preto je citlivosť nižšia pri postihnutí konečníka.

Senzitivita jedného testu je 19 – 50 %, ale zvyšuje sa pri opakovaní.

Špecifita je 96 – 98 %.

Pozitívna predpovedná hodnota (positive predictive value, pravdepodobnosť v %, že tí, ktorí majú pozitívny test, majú tiež hľadaný znak, alebo chorobu) gTOKOS pre kolorektálny karcinóm je nízka, 80 – 90 % testov je falošne pozitívnych.

Nevýhody: spôsob odberu (manipulácia so stolicou), nutnosť opakovania testu, nedá sa automaticky odčítať a nedá sa nastaviť cut – off, t. j. hodnotu koncentrácie hemoglobínu, pri ktorej je už vzorka považovaná za pozitívnu, nízka senzitivita (3, 9).

Imunochemický test

Tieto testy sa vyznačujú vyššou senzitivitou a rovnakou špecifitou pri jednorazovom vyšetrení v porovnaní s guajakovým testom prevádzaným na 6 vzorkách z 3 odberov stolice (3, 10).

Majú nízku senzitivitu na krvácanie z proximálnej časti tráviacej trubice (z dasien, pažeráka, žalúdka). Odber sa prevádza bez predchádzajúceho diétneho alebo liekového obmedzenia, stačí len jedna vzorka stolice.

Sú založené na princípe stanovenia ľudského hemoglobínu v stolici s protilátkou v teste. Využívajú sa rôzne metódy, napr. kvalitatívna hemaglutinácia a latexová aglutinácia.

Imunoturbidimetrický test

Je to test s možnosťou kvantitatívneho výsledku, používaný napr. v systéme QuikRead, využíva mikročastice pokryté prasacím antiserom obsahujúcim polyklonové protilátky proti ľudskému hemoglobínu. Hemoglobín

Tabuľka 1. Význam nastavenia cut – off

| Cut off | Senzitivita | Špecificita | Počet kolonoskopií | Positívna prediktívna hodnota (PPV) |
|---------|-------------|-------------|--------------------|-------------------------------------|
| vyšší | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| nižší | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |

Tabuľka 2. Počet vyšetrených pacientov na okultné krvácanie v ambulancii autorky a výsledky

| | Spolu všetky druhy testov | FOB test guajakový | FOB test imunochemický | QuickRead FOB test |
|-----------------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| počet vyšetrených pacientov | 716 | 394 | 208 | 114 |
| FOB pozitívne | 18 | 1 | 9 | 8 |
| karcinóm * | 2 | 1 | 1 | 0 |
| antrumgastritída | 6 | 0 | 3 | 3 |
| hiátová hernia | 2 | 0 | 3 | 0 |
| vredová choroba duodena | 1 | 0 | 1 | 0 |
| polyp HČ | 3 | 0 | 1 | 2 |
| divertikulóza | 1 | 0 | 1 | 0 |

* 1-krát squamocelulárny karcinóm ezofágu (guajakový test), 1-krát karcinóm céka (imunochemický test)

Obrázok 2. Prístroj QuikRead go umožňuje vykonať a priamo v ambulancii vyhodnotiť test na okultné krvácanie (FOB)

prítomný vo vzorke reaguje s mikročasticami a výsledná zmena turbidity roztoku sa meria fotometricky.

Testy je možné vyhodnotiť v režime POCT (point of care testing – meranie priamo v mieste poskytovania starostlivosti, v ordináciách) alebo v laboratóriách.

Význam nastavenia cut – off

Dohodnutá hodnota, od ktorej sa test považuje za pozitívny (tabuľka 1).

1. zvýšenie cut off

Bude menej pozitívnych, teda nižšia senzitivita, ale vyššia špecificita. Positívna predikčná

hodnota, t. j. pravdepodobnosť v %, že tí, ktorí majú pozitívny test, majú tiež hľadanú chorobu, bude vyššia.

2. zníženie cut off

Bude vyššia miera pozitivity testu a teda bude nasledovať viac kolonoskopií, ale s menšou pravdepodobnosťou polypu alebo rakoviny.

Kazuistiky

Kazuistika č. 1 (október 2007)

75-ročný pacient s anamnézou polypu žalúdka (2/2007 – adenóm), vyšetrený pri rutínnej preventívnej prehliadke. Neudával žiadne

zdravotné ťažkosti. FOB pozit (guajakový test). Bol odoslaný na GIT vyšetrenie, kde zistený squamocelulárny karcinóm ezofágu (T1N0M0), v novembri 2007 vykonaná thoracotomia l. dx., laparotomia, mediastinotomia cervicalis. Pacient t. č. bez ťažkostí, sledovaný gastroenterológom.

Kazuistika č. 2 (jún 2011)

70-ročná pacientka s anamnézou artériovej hypertenzie, ICHS, DM, pri preventívnej prehliadke udávala slabosť. Zistená anémia ťažkého stupňa, FOB test bol pozitívny (imunochemický). Bola odoslaná na GIT vyšetrenie. Zistená veľká sklzná hiátová hernia. Pacientke bola poskytnutá príslušná liečba.

Kazuistika č. 3 (máj 2013)

48-ročná pacientka, s anamnézou psoriázy, pri preventívnej prehliadke si žiada FOB vyšetrenie, ktoré jej je poskytnuté. Neudáva žiadne zdravotné, ani ťažkosti v súvislosti s ochorením gastrointestinálneho traktu. FOB test je pozitívny (QuikRead). Bola odoslaná na GIT vyšetrenie, kde zistené: erozívna antrumgastritída, polypy v kolone sigmoideum, počet 3, vykonaná polypektómia, hemangióm rektosigmy.

Počas svojej praxe (od r. 2007 doteraz) som v ambulancii vyšetřila TOKS u 716 pacientov. Z toho 394 guajakovým testom. Od júna 2011 som používala imunochemický typ testu, použitý u 208 pacientov. Od novembra 2012 používam QuikRead FOB testy, vyšetřených 114 pacientov. Počas používania guajakových testov som zachytila 1 pozitívneho pacienta s karcinómom ezofágu, čo potvrdzuje nižšiu senzitivitu testov, ale vyššiu špecificitu. 1 karcinóm céka bol zachytený pomocou imunochemického typu FOB testu.

Celkovo som pri skriningu zistila 18 pozitívnych FOB testov. Zo zvyšných 17 pacientov, 4 odmietli ďalšie gastroenterologické vyšetrenie, 1 sa nevyjadril a už neprišiel na kontrolu. U 3 pacientov bola zistená antrumgastritída, u 3 hiátová hernia, u 2 pacientov duodenitída a bulbitída, u 1 pacienta vredová choroba duodena, u 3 pacientov polypy hrubého čreva, u 1 pacienta divertikulóza (tabuľka 2).

Positivita TOKS bola v mojej ambulancii 2,514 %. Žiaľ, nemám evidenciu počtu nevrátených alebo znehodnotených vydaných TOKS vo svojej ambulancii. Informovanosť o možnosti vyšetrenia okultného krvácania u pacientov stúpa, niektorí prídu do ambulancie a žiadajú si ho sami. Avšak sú aj takí, ktorí sa o svoje zdravie aktívne a ani pasívne nezaujímajú. Do budúcnosti je potrebná sústavná osveta a informovanosť aj prostredníctvom médií.

Záver

Ideálne by bolo, keby sa skríningu kolorektálneho karcinómu zúčastnilo čo najviac ľudí, ktorí spadajú do ohrozenej skupiny. Preto je veľmi dôležitá informovanosť z viacerých strán, napr. z médií (TV, rozhlas, časopisy, letáky, plagáty) aj od svojho obvodného lekára. Prínosom pre pacienta je skorá diagnostika, a tým väčšia nádej na prežitie. Možnosť vyšetrenia FOB testov kvantitatívne pomocou prístroja, ktorý zároveň umožňuje aj vyšetrenie iných parametrov ako napr. CRP, prispieva k rýchlemu výsledku priamo v ambulancii.

Literatúra

1. Hlavatý a kol. Správa o stave zdravotníctva na Slovensku. Ministerstvo zdravotníctva SR: 45–46, [http://www.health.gov.sk/Clanok?sprava-o-stave-zdravotnictva-na-slovensku]

2. GLOBOCAN 2008 (IARC). Section of Cancer Information, <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>

3. Seifert B. Screening kolorektálneho karcinómu, edícia ambulantná gynekológia. Maxdorf Jessenius: 13–59.

4. Galas et al. Does dietary calcium interact with dietary fiber against colorectal cancer? A case control study in Central Europe. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 35–50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24093824>

5. Thorat M, Cuzick J. Role of Aspirin in Cancer Prevention. *Curr. Oncol Rep.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114189>

6. Sedláková D. Rakovina hrubého čreva a konečníka: štatistiky a programy prevencie. http://www.vpl.sk/files/file/krca-files/kampan_krc.pdf

7. Ševčíková K, Ušáková V. Kolorektálny karcinóm. *Onkológia všeobecný i praktický lekár* 2013: 38–42.

8. Hrčka R. Realizácia skríningu kolorektálneho karcinómu v SR. *Via pract.* 2009; 6(5): 223.

9. Giai J, et al. Sensitivity of a colorectal cancer screening program based on a guaiac test: A population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389636>

10. Lejeune C, et al. The cost-effectiveness of immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l.* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24012177>

MUDr. Beáta Blahová
Ambulancia všeobecného lekára pre dospelých
Štúrova 6, 053 42 Krompachy
bblahova46@gmail.com

