

# Skríning kolorektálneho karcinómu – pohľad gastroenterológa

MUDr. Ľuboš Žitňan, MUDr. Juraj Májek, PhD., MUDr. Boris Pekárek, PhD.

Gastroenterologické oddelenie, Národný onkologický ústav, Bratislava

Rakovina hrubého čreva je závažný medicínsky a socioekonomický problém vyspelých krajín sveta. Tak ako pri iných ochoreniach je výhodnejšie im predchádzať, respektíve liečiť vo včasných štádiách. Jednou z účinných možností je správne realizovaný skríning tohto ochorenia s neustále narastajúcou incidenciou.

**Kľúčové slová:** rakovina hrubého čreva, skríning, test na okultné krvácanie, kolonoskopia.

## Screening of colorectal carcinoma – view of gastroenterologist

Colon cancer is a serious medical and socioeconomic problem of developed countries. As with other diseases is preferable to avoid them, respectively, treated in the early stages. One effective option is correctly implemented screening of this disease with an ever increasing incidence.

**Key words:** colon cancer, screening, fecal occult blood test, colonoscopy.

Onkológia (Bratisl.), 2015; roč. 10(1): 33–35

### Úvod

Kolorektálny karcinóm sa celosvetovo dostal v ostatných rokoch na popredné miesta vo výskyte onkologických ochorení. Na Slovensku je u mužov na prvom a u žien po karcinóme prsníka na druhom mieste v incidencii zhubných ochorení. Ide taktiež o najčastejšiu malignitu tráviaceho traktu. Predstavuje tak závažný celospoločenský, medicínsky a v neposlednom rade aj ekonomický problém.

Už dávnejšie je známe, že väčšina nádorov kolorekta (80 – 90 %) vzniká v sekvencii adenóm-dysplázia-karcinóm (1). Zachytenie a odstránenie včasných premaligných lézií predstavuje priestor na sekundárnu prevenciu, skríning. Zmyslom skríningu je ovplyvnenie mortality znížením výskytu pokročilého ochorenia. Podmienkou úspešného skríningu je čo najväčšia populačná účasť. Tá závisí najmä od štruktúry skríningového programu (typ testu, výzvy na účasť) a sociodemografických vlastností (vek, pohlavie, vzdelanie a iné). Podľa európskych odporúčaní by malo byť skríningom pokrytých minimálne 45 % vybranej skupiny populácie, ideálne však 65 % (11). Prekancerózne lézie a včasný karcinóm bývajú väčšinou asymptomatické. Neprítomnosť ťažkostí býva jednou z hlavných príčin neochoty zúčastniť sa na skríningovom programe. Nutnosťou je preto stanovenie rizikových skupín.

Prvou je skupina obyvateľstva starších ako 50 rokov. U týchto je výskyt adenómových lézií najvyšší. Zo všetkých polypov v hrubom čreve sú tieto najpočetnejšie. Predstavujú 1/2 – 2/3 polypov hrubého čreva. Karcinóm sa nevyvíja z každého z nich. Klinicky najzávažnejšie sú

väčšie ako 10 mm, s histologickým nálezom vilóznei zložky a ťažkým stupňom dysplázie (2). Osobitým typom polypov sú „pílovité“ serrated adenómy, ktoré sa predominantne vyskytujú na pravej strane hrubého čreva. Väčšina štúdií potvrdila ich rýchlejší maligný zvrst oproti klasickým adenómom a väčšie riziko výskytu metachrónnych lézií (3).

Druhou skupinou sú jedinci s hereditárnymi syndrómami pre vznik kolorektálneho karcinómu, ako je familiárna adenomatóza na polypóza (FAP) a dedičný nádor hrubého

čreva a konečníka bez polypózy (HNPPC). Zriedkavejšími polypózami s menším rizikom vzniku karcinómu patria Peutzov-Jeghersonov syndróm, Juvenilná polypóza a Cowdenov syndróm (4).

Špecifickou skupinou sú kontroly po endoskopickom, prípadne chirurgickom odstránení premaligných a maligných lézií s vylúčením metachrónnych nálezov. Ďalej sú to pacienti s nešpecifickými črevnými zápalmi (M. Crohn, ulcerózna kolitída). V oboch prípadoch ide však už o dispenzarizačné programy.

**Tabuľka.** Intervaly na skríning a dispenzarizáciu pacientov so zvýšeným rizikom KRK

Indikácia	Interval	
Priemerné riziko KRK	10 rokov (od 50. roku)	
Jeden PSP s KRK alebo adenómom vo veku ≥ 60 rokov	10 rokov (od 40. roku)	
Viac ako jeden PSP s KRK alebo adenómom alebo jeden PSB diagnostikovaný vo veku < 60 rokov	5 rokov (od 40. roku alebo o 10 rokov skôr, ako bol vek diagnostikovaného PSP)	
Endometriálny alebo ovariálny karcinóm zistený pred 50. rokom	5 rokov	
Lynchov sy.	1 – 2 roky (od 20. – 25. roku)	
Stav po polypektómii	1 – 2 tubulárne adenómy < 1 cm	5 – 10 rokov
	3 – 10 adenómov alebo adenóm ≥ 1 cm, s vilóznou zložkou, alebo s HGD	3 roky
	> 10 adenómov	< 3 roky
	sesilný adenóm ≥ 2 cm odstránený po častiach	2 – 6 mesiacov
Stav po resekcii KRK	Ak nebola kolonoskopia pred operáciou, potom do 3 – 6 mes. po operácii; ak je negatívna potom za 1, 3 a 5 rokov	
UC a MC – pankolitída trvajúca 8 rokov alebo ľavostranná kolitída trvajúca 15 rokov	2 – 3 roky od po obdobie 20 rokov od začiatku symptómov, potom 1 rok	

Vysvetlivky: KRK – kolorektálny karcinóm, PSP – prvostupňový príbuzný, HGD – dysplázia vysokého stupňa, UC – ulcerózna kolitída, MC – Crohnova choroba

V súčasnosti existuje viacero skrínigových vyšetrovacích metód. Možno ich rozdeliť do dvoch základných skupín. Prvá je založená na dôkaze krvi v stolici. K takým patrí guajakový test na okultné krvácanie (gFOBT) a imunochemický test na prítomnosť krvi v stolici (FIT). Druhú skupinu tvoria vyšetrovacie techniky umožňujúce zobrazenie hrubého čreva. Ide najmä o endoskopické techniky (flexibilná rektosigmoidoskopia, kolonoskopia) a röntgenologické zobrazovacie metódy. Vyšetrenia prítomnosti krvi v stolici umožňujú hlavne zlepšiť prognózu skorších štádií rakoviny kolorekta a pravdepodobne aj zachytiť väčšie polypy. Nedokážu zachytiť premalígne lézie, ktoré sa krvácaním neprejavujú. Druhá skupina, naopak, dokáže zobraziť lézie ešte pred ich malígnou transformáciou. V tomto svetle sa ako najprínosnejšia javí kolonoskopia, pri ktorej je možná jednak diagnostika, ale aj schopnosť odstránenia slizničných zmien vedúcich k rakovine hrubého čreva.

### Testy založené na detekcii krvi v stolici

Tieto testy sú založené na už dávno známej skutočnosti, že tak z pokročilých tumorov, ako aj z včasných neoplázií dochádza k intermitentnému krvácaniu. Najstaršou a najviac rozšírenou metódou je gFOBT. Testom sa dokazuje prítomnosť krvi prostredníctvom pseudoperoxidázovej aktivity hemu alebo hemoglobínu. Novším testom je FIT. Je viac špecifický ako guajakový test. Zisťuje prítomnosť ľudského globínu v stolici. Oproti gFOBT má viacero výhod. Odpadá prípadná falošná pozitivita pri jedlách s peroxidázovou aktivitou, menej potrebných vzoriek stolice (najčastejšie 1 vs. 3), umožňuje vyhodnotenie samotným vyšetrovaným. Globín podlieha digescii, vylučuje sa tak aj detekcia krvácania z horného zažívacieho traktu. Takže FIT má vyššiu senzitivitu a špecifitu a cost-efektivitu oproti gFOBT (12).

Randomizované štúdie so skrínigovým testom gFOBT už dávnejšie demonštrovali schopnosť znížiť incidenciu kolorektálneho karcinómu a celkovú mortalitu (5). V štúdiu uverejnenej v roku 2013 udávajú redukciu mortality o 32 %, ak sa test vykonáva ročne a 22 %, ak sa realizuje každé dva roky (6).

### Endoskopické vyšetrenia

Viacere randomizované štúdie týkajúce sa skrínigovej rektosigmoidoskopie potvrdili redukujúci vplyv na incidenciu aj mortalitu kolorektálneho karcinómu (7). Konkrétne v jednej multicentrickej štúdií bolo zahrnutých 170 432 jedincov s vekom od 55 do 64 rokov. Porovnávali

vyšetrených rektosigmoidoskopicky s tými, ktorí neboli skrínigovo endoskopicky vyšetrení. Výsledkom je 23 % zníženie incidencie a 31 % redukcia mortality, pričom medián sledovania bol 11,2 roka (8). V súčasnosti je kolonoskopia všeobecne akceptovaná ako zlatý štandard v detekcii kolorektálnych neoplázií. Na druhej strane je nutné spomenúť skutočnosť, že dosiaľ nie sú k dispozícii randomizované štúdie, ktoré by potvrdzovali efektivitu skrínigových kolonoskopií na zníženie mortality. Nepriame údaje však naznačujú, že takáto stratégia môže viesť k 76 až 90 % zníženiu incidencie kolorektálneho karcinómu (9). Možno vychádzať z predpokladu, že senzitivita kolonoskopického vyšetrenia oproti gFOBT v detekcii včasných lézií je nepomerne vyššia. Rovnako ním zobrazujeme celé hrubé črevo, nielen určitý segment ako pri rektosigmoidoskopii. Ďalšou nezanedbateľnou výhodou je možnosť určenia dlhších intervalov medzi skrínigovými vyšetreniami po odstránení premalígných lézií.

Viacere štúdie zistili, že medzi endoskopistami existujú veľké rozdiely v počte detegovaných, respektíve prehliadnutých patologických nálezov. Podľa štúdie z roku 2004 sa v pravom kolone prehliadlo 5 % karcinómov a takmer 10 % polypov väčších ako 10 mm (10). Ďalšími štúdiami sa zistil vysoký počet intervalových karcinómov a nedostatočná redukcia KRK najmä v pravom kolone po kolonoskopickom skrínigu (11). Tieto poznatky viedli k hľadaniu pravidiel optimálnej kolonoskopie, takzvaných indikátorov kvality. Rozdeliť ich možno na pre-, intra- a postprocedurálne. Konkrétnejšie budú spomenuté len niektoré. Detailnejšie sú rozpracované v endoskopicky zameraných publikáciách.

Zásadným preprocedurálnym indikátorom je minimálny počet vykonávaných kolonoskopií. Podľa európskych odporúčaní sa od každého skrínigujúceho endoskopistu vyžaduje viac ako 300 výkonov ročne (12). Podľa Odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na realizáciu programu skrínigu kolorektálneho karcinómu z roku 2011 je kompetentným zdravotníckym pracovníkom na výkon skrínigovej kolonoskopie a primárnej skrínigovej kolonoskopie odborný lekár (gastroenterológ alebo chirurg, alebo internista s certifikátom v certifikovanej pracovnej činnosti diagnostická a intervenčná kolonoskopia), ktorý vykonal za ostatné tri roky minimálne 200 kolonoskopických vyšetrení ročne a 30 polypektómií ročne (13). Kvalitná príprava hrubého čreva zvyšuje detekciu črevných lézií, skraca čas priebehu kolonoskopie a znižuje počet neúspešných výkonov (14).

K intraprocedurálnym indikátorom patria najmä intubácia céka, extrakčný čas a miera detekcie adenómov. Pri kolonoskopii by sa malo vyšetriť celé hrubé črevo vrátane mediálnej steny céka medzi ileocekálnou chlopňou a ústím apendixu. Európske a anglické odporúčania vyžadujú > 90 % kompletných skrínigových kolonoskopií bez ohľadu na zúženia alebo nedostatočnú prípravu. Výnimkou je neprechodná organická stenóza alebo cieľený terapeutický výkon (15). Pri pooperačných stavoch sa akceptuje dosiahnutie ileokolickej anastomózy. Väčšina odborných spoločností vyžaduje fotografický dôkaz ústia apendixu a/alebo ileocekálnnej chlopne a/alebo terminálneho ilea a/alebo anastomózy. Ďalším faktorom ovplyvňujúcim kvalitu vyšetrenia je dodržiavanie extrakčného času. Ten by mal byť pri negatívnej kolonoskopii minimálne 6 minút. Táto skutočnosť sa opiera o výsledky minimálne dvoch veľkých štúdií (16, 17). V nich demonštrovali signifikantnú variabilitu v detekcii adenómov u skúsených endoskopistov v závislosti od dĺžky extrakčného času. Percento kolonoskopií, pri ktorých endoskopista odhalí jeden alebo viac adenómov, sa nazýva miera detekcie adenómov (adenoma detection rate – ADR). Medzi endoskopistami existujú veľké rozdiely v miere detekcie adenómov. Tandemové štúdie ukázali, že miera prehliadnutia adenómov (adenoma miss rate) medzi dvomi vyšetrujúcimi je pre adenómy  $\geq 1$  cm 0 – 6 %, pre adenómy 6 – 9 mm 12 – 13 % a pre adenómy  $\leq 5$  mm 15 – 27 % (13). Pri porovnaní variability detekcie píllovitých lézií v proximálnom kolone sú tieto rozdiely ešte výraznejšie, 1 – 18 % (18). Americké odporúčania na skrínig považujú za štandardnú mieru detekcie adenómov 25 % u mužov a 15 % u žien starších ako 50 rokov (13). Podľa anglického skrínigového programu kolorektálneho karcinómu by ADR u skrínigovaných osôb mala dosahovať 35 % (10). Adenoma detection rate je nezávislým ukazovateľom rizika intervalového karcinómu po skrínigovej kolonoskopii (19).

K postprocedurálnym indikátorom sa radia komplikácie kolonoskopie, ako sú perforácia, krvácanie a iné. Pri skrínigových kolonoskopiách sa za štandard považuje miera perforácie menšia ako 0,1 % (1 : 1000), v prípade kolonoskopií s polypektómiou 0,2 % (1 : 500) (10).

### Röntgenologické metódy

CT kolonografia (CTC) je vyšetrovacia technika umožňujúca nepriame zobrazenie steny hrubého čreva a jej zmien. Dosiaľ nie sú k dispozícii kontrolované štúdie, ktoré by potvrdili vplyv takéhoto vyšetrenia na mortalitu či incidenciu

kolorektálneho karcinómu v rámci skríningu. V nedávno publikovanej metaanalýze sa udáva 96,1% senzitivita na KRK (20). V dostupnej literatúre sa senzitivita na detekciu polypov väčších ako 10 mm udáva od 92,2 do 96 % so špecificitou 86 až 96 % pri vyšetrení jedincov s priemerným rizikom KRK (21). Hlavnými výhodami CTC je minimálna invazívnosť, schopnosť zobrazit' celé hrubé črevo a detekcia väčších adenómov, ktorá je porovnateľná s optickou kolonoskopiou. Jedinci, ktorí absolvovali obe vyšetrenia, by do budúcnosti preferovali CTC (22). Táto modalita má viacero nevýhod. Každá abnormalita by mala byť overená kolonoskopicky s odberom vzoriek. Ploché lézie, ktoré sa najčastejšie vyskytujú na pravej strane hrubého čreva, majú vyšší malígny potenciál a sú častejšie prehliadané pri CTC ako počas optickej kolonoskopie (23). Netreba zabúdať ani na radiačnú záťaž.

## Záver

Medzi paletou používaných skrínigových vyšetrení sa zatiaľ iba test na okultné krvácanie opiera o jasné výsledky randomizovaných štúdií, ktoré potvrdili zníženie mortality na kolorektálny karcinóm. Čo sa týka kolonoskopie, podobné výsledky sa čakajú v priebehu najbližších rokov. Menšie kontrolované štúdie však už vplyv kolonoskopie na incidenciu potvrdili. K takým patrí aj práca z Nemecka. Výsledky vychádzajú z 10 rokov vykonávania skrínigových kolonoskopií (24). Za ostatnú dekádu sa napríklad aj v USA stala kolonoskopia preferovanou skrínigovou metódou (25). V Slovenskej republike sa skrínig kolorektálneho karcinómu realizuje na základe Odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na realizáciu programu skrínigu kolorektálneho karcinómu z roku 2011. V zmysle tohto usmernenia má občan s bežným rizikom tohto ochorenia vo veku nad 50 rokov nárok na zrealizovanie testu na okultné krvácanie u všeobecného lekára bezplatne každé dva roky alebo absolvovanie primárnej skrínigovej kolonoskopie raz za 10 rokov. Aj napriek

týmto zákonným možnostiam sa značná časť populácie na skrínigu neúčastňuje. Jednou z hlavných príčin je aj chýbanie forenzných konzekvencií z neúčasti na skrínigu tak na strane odbornej verejnosti, ako aj samotného pacienta. Adherenciu k skrínigu možno zvýšiť cieľovým pozývaním (list, e-mail, automatizovaný telefonický systém). Túto skutočnosť potvrdilo viaceré štúdií (26). Príkladom, kde je takýto spôsob zavedený, je Česká republika. Od januára roku 2014 zdravotné poisťovne adresne rozposielajú výzvy k účasti na skrínigu jedincom, ktorí sa na ňom ešte neúčastnili. V liste sú informácie o možnosti zrealizovania bezplatného testu na okultné krvácanie u všeobecného lekára aj zoznam akreditovaných pracovísk vykonávajúcich skrínigové kolonoskopie.

## Literatúra

1. Makovník P. Diagnostika a staging kolorektálneho karcinómu. In: Bolješíková E, Májek J, Makovník P, et al. *Gastrointestinálna onkológia*. Bratislava: Infoma, 2008. 109–113 s.
2. Bond JH. Colon polyps and cancer. *Endoscopy*. 2003;35:27–35.
3. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology*. 2010;139:1497.
4. Ilenčíková D. Genetika nádorov konečníka a hrubého čreva. In: Bolješíková E, Májek J, Makovník P, et al. *Gastrointestinálna onkológia*. Bratislava: Infoma, 2008. 109–113 s.
5. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*. 2002;50:29.
6. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:1106.
7. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;338:1846.
8. 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;375:1624.
9. Winawer SJ, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977–1981.
10. Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA, et al. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med*. 2004;141:352–359.

11. Chilton A, Rutter M (eds.) Quality Assurance Guidelines for Colonoscopy. NHS BCSP Publication No 6, February 2011. Available from: <<http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/publications/nhsbcsp06.pdf>>.

12. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010:386 s.

13. Vestník MZ SR časťka 19-31 zo dňa 1. septembra 2011. Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva SR pre realizáciu programu skrínigu kolorektálneho karcinómu. Dňa: 11. 8. 2011, číslo: Z06173/2011 - OZS.

14. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, et al. ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality Indicators for Colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:873–885.

15. Segnan N, Patnick J, von Karsa L (eds). European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010: 386 s.

16. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med*. 2006;355:2533–2541.

17. Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24:965–971.

18. Kahi CJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:42–46.

19. Kaminski MF, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362:19.

20. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259:393–405.

21. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *NEJ Med*. 2003;349:2191–2200.

22. Lin OS, Kozarek RA, Gluck M, et al. Preference for colonoscopy versus computerized tomographic colonography: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gen Intern Med*. 2012;27:1349.

23. Brenner DJ, Georgsson MA. Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology*. 2005;129:328.

24. Brenner H, et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population based, case-control study. *Ann Intern Med*. 2011;154:22.

25. Young PE, Womeldorph CM. Colonoscopy for Colorectal Cancer Screening. *Journal of Cancer*. 2013;4:217–226.

26. Basch CE, Wolf RL, Brouse CH, et al. Telephone outreach to increase colorectal cancer screening in an Urban minority population. *Am J Public Health*. 2006;96:2246–2253.

## MUDr. Ľuboš Žitňan

Gastroenterologické oddelenie  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
[lubos.zitnan@nou.sk](mailto:lubos.zitnan@nou.sk)