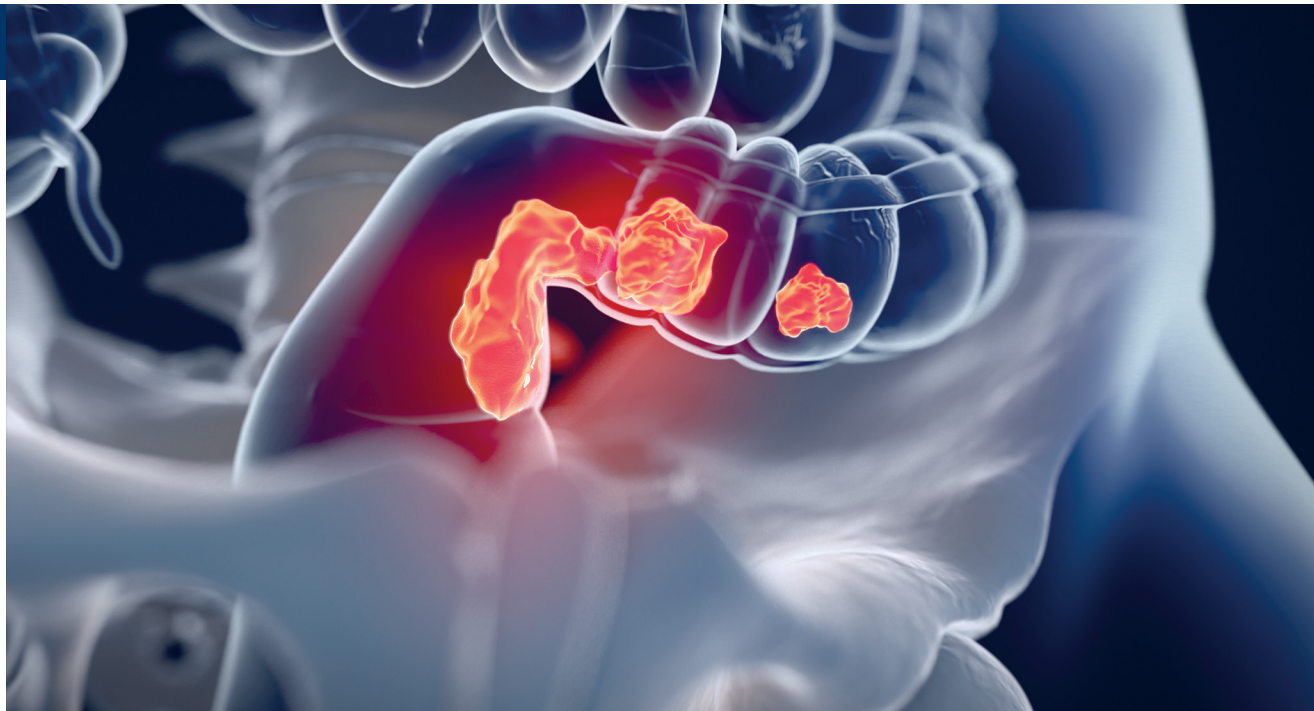




Význam kvantitativního hemoglobinu ve stolici pro screening kolorektálního karcinomu

Autor: MUDr. Petr Kocna, CSc.

Screening kolorektálního karcinomu

Zhoubné nádory tlustého střeva a konečníku, především kolorektální karcinom (KRCA), jsou druhým nejčastějším zhoubným nádorem v Evropě, stejně jako druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorová onemocnění. V České republice bylo v roce 2015 diagnostikováno 8053 pacientů s KRCA a 3756 osob na toto onemocnění zemřelo, z toho 2259 osob (60,14 %) ve stadiu Dukes III–IV.⁽¹⁾ Proces kancerogeneze trvá v průměru 8–10 let. Kvalitně provedeným screeningem je proto možné zachytit premaligní stadia, především polypy-adenomy, a jejich včasným odstraněním zabránit vzniku karcinomu. Screening zhoubných nádorů tlustého střeva a konečníku je spolu se screeningem karcinomu prsu a děložního hrdla součástí národních programů onkologického screeningu v souladu s doporučením Rady Evropské unie z 2. 11. 2003.

V České republice má screening KRCA dlouhou tradici. Pilotní studie s guajakovým testem okultního krvácení ve stolici (TOKS) byly provedeny již v letech 1979–1984. Národní program screeningu byl zahájen v roce 2000 a Česká republika se tak stala v celosvětovém měřítku druhou zemí, v níž byl takový program přijat. Populační screening

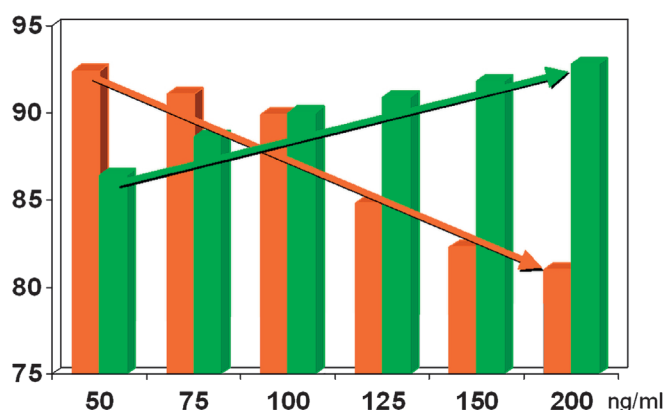
KRCA je organizován od ledna 2014. Pro asymptomatické osoby ve věku 50–54 let je nabízen každoroční test okultního krvácení ve stolici metodou FIT (fecal immunochemical test); pro osoby ve věku od 55 let jsou dvě varianty – screeningová kolonoskopie nebo FIT ve dvouletém intervalu, screeningová kolonoskopie je indikována pozitivitou FIT.⁽²⁾

Imunochemická detekce okultního krvácení (FIT) je pro screening KRCA nejčastěji používanou metodou v Evropě, v současné době ji využívá 18 evropských států. Nahrazuje guajakový test, používaný stále ještě v 11 státech, primární kolonoskopie se

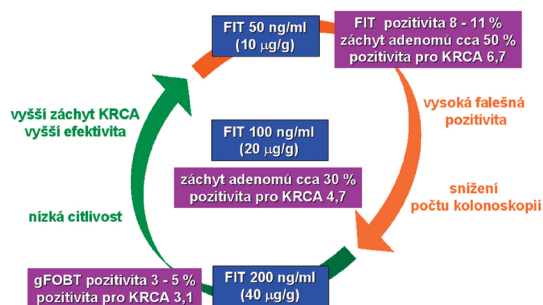
používá v sedmi státech a sigmoidoskopie ve dvou státech.⁽³⁾ Screening KRCA ve Spojených státech amerických zahrnuje mnohem širší nabídku testů, včetně DNA analýzy stolice, irigografie a CT virtuální kolografie.⁽⁴⁾

Kvantitativní analýza Hb ve stolici

Detekce okultního krvácení testovaného pomocí FIT zůstane nejlepší variantou pro populační screening kolorektálního karcinomu v příštím desetiletí.⁽⁵⁾ Uvedená zahraniční doporučení se týkají kvantitativní detekce hemoglobinu ve stolici, protože podstatným důvodem je možnost zahrnout hodnoty FIT do algoritmu screeningu KRCA.



Obr. 1 Senzitivita (oranžově) a specifita (zeleně) FIT (OC-Sensor) pro detekci KRCA v souboru 2 145 osob indikovaných ke kolonoskopii při cut-off 50, 75, 100, 125, 150 a 200 ng/ml
Podle Terhaar Sive Droste et al.¹⁵



Obr. 2 Optimalizace screeningu KRCA a vztah cut-off FIT k senzitivitě, efektivitě, specifitě, falešné pozitivitě a počtu nutných kolonoskopií

Imunochemické testy k detekci okultního krvácení jsou založeny na imunochemické reakci hemoglobinu s monoklonální protilátkou proti lidskému globulinu; specifická detekce vylučuje možnost ovlivnění jiným zdrojem hemoglobinu, odpadá interference chemických látek, není nutná speciální dieta a citlivost imunochemických testů je několikanásobně vyšší než gFOBT.

Kvalitativní imunochemické testy (rapid-testy) jsme již v osmdesátých letech minulého století porovnávali v kolonoskopicky ověřených studiích s gFOBT. Prokázali jsme jejich dvojnásobnou citlivost proti gFOBT, ale vzhledem k vysoké falešné pozitivitě nebyl žádný z testovaných imunochemických rapid-testů doporučen pro screening KRCA.⁽⁶⁾ I přes tuto skutečnost jsou kvalitativní FIT prováděny v 66 % ordinací praktických lékařů, a to dokonce 13 rozdílnými metodami.⁽⁷⁾ Screening KRCA proto vykazuje v České republice v roce 2016 regionálně rozdílnou pozitivitu v rozmezí 4,0–13,3 %⁽⁸⁾ a je z těchto důvodů v zahraničí kritizován. Na rizika aplikace testů POCT (point-of-care testing) pro screening kolorektálního karcinomu, především kvalitativních rapid testů, upozorňuje nejnovější německá studie,⁽⁹⁾ která zdůrazňuje, že evropské směrnice pro zajištění kvality při screeningu rakoviny tlustého střeva doporučují pouze testy kvantitativní, zatímco kvalitativní FIT nejsou pro screeningový program se zaručenou kvalitou obhajitelné.

Stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní analýzou je v současné době optimální metodou, která splňuje kritéria pro screening definovaná Světovou zdravotnickou organizací; kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici vykazuje pro screening KRCA 90% senzitivitu (gFOBT jen 26–35%) a koncentrace hemoglobinu ve stolici jsou ve vztahu k velikosti lézí či závažnosti a stadiu KRCA.⁽¹⁰⁾ Analýza Hb ve stolici je automatizovatelná, není ovlivněna subjektivním posuzováním testu a umožňuje optimalizaci screeningu KRCA volbou kritéria positivity (cut-off) indikující screeningovou kolonoskopii. Kvantitativní FIT lze provádět pomocí analyzátorů v laboratořích nebo metodami POCT v ambulancích lékařů.

Optimalizace screeningu KRCA

Optimalizace screeningu KRCA zahrnuje nejen odborná zdravotnická hlediska, ale také aspekty epidemiologické, ekonomické a organizační, např. dostupnost screeningové kolonoskopie, způsob distribuce a analýzy testů, kombinaci FIT analýzy s dalšími biomarkery a v poslední době také personalizaci screeningových programů. Většina zahraničních studií je zatím zaměřena na optimalizaci hodnoty cut-off FIT⁽¹¹⁾ nebo na provedení více testů místo jednoho, vzhledem k tomu, že adenomy krvácejí intermitentně a dříve používaný guajakový test se prováděl standardně ve třech po sobě jdoucích stolicích.

Studie van Roosbroeckea⁽¹²⁾ ukazuje na souboru 19542 rezidentů Flanders, že zaslání kazety FIT poštou má signifikantně větší návratnost (52,3 %) než strategie zvaní osob k praktickým lékařům (27,7 %) a detekce adenomů nebo karcinomů je 2,68x vyšší.

Kelley⁽¹³⁾ porovnával efektivitu jednoho či dvou testů při rozdílné hodnotě cut-off, testy byly rozesílány poštou a návratnost byla srovnatelná s předchozími studií – 52 %. Procento nezachycených karcinomů při provedení jen jednoho testu s cut-off 100 ng/ml je 23,5 % a snížením cut-off na 75 ng/ml klesla falešná negativita karcinomů na 17,6 %. Srovnatelné výsledky prokázala naše pilotní studie⁽¹⁴⁾ s falešnou negativitou 28,6 % při jednom testu s cut-off 100 ng/ml. Primárním požadavkem screeningu KRCA je včasná detekce premaligních stadií, adenomů, respektive karcinomů ve stadiích I a II. Tento požadavek lze řešit co nejnižší cut-off hodnotou FIT, který ovšem zvyšuje falešnou pozitivitu a zvyšuje počty potřebných kolonoskopií, opakem může být snaha o minimalizaci zbytečných kolonoskopií. Graf na obrázku 1 prezentuje výsledky holandské studie⁽¹⁵⁾ na souboru 2 145 osob nad 40 let indikovaných ke kolonoskopii, ve které byl kolorektální karcinom nalezen v 76 případech. Kritérium positivity (cut-off) doporučené výrobcem FIT (100 ng/ml) vykazuje srovnatelnou 10% falešnou negativitu i falešnou pozitivitu. Ekonomický pohled při zvážení finančních nákladů na chirurgické řešení KRCA s následnou radioterapií a biologickou terapií doporučuje maximální možnou

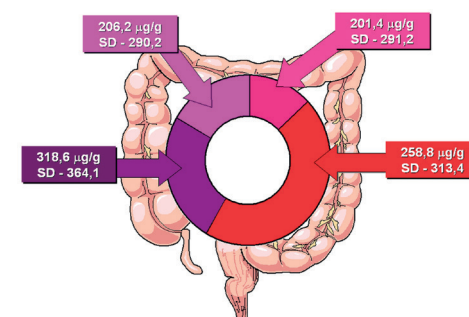
citlivost a cut-off nastavit na 50 ng/ml.

Opačný pohled při cut-off 200 ng/ml je zdůrazňován organizačně s ohledem na dostupnost screeningové kolonoskopie nebo praktickými lékaři s požadavkem maximální specifity. Tento téměř začarovaný kruh se snahou o maximální senzitivitu při maximální specifitě je dokumentován na obrázku 2.

Požadavek dostupnosti screeningové kolonoskopie řeší mnoho studií. Holandská práce Wietena⁽¹⁶⁾ zdůrazňuje, že počet endoskopií lze snížit o 14 % nebo 11 % zvýšením věkové hranice z 50 na 55 let či zvýšením cut-off z 10 µg/g na 15 µg/g, přičemž počet nalezených adenomů by klesl pouze o 9 % nebo 6 %. Zvýšení ceny screeningu a počet nutných kolonoskopií popisuje Castro⁽¹⁷⁾ v multicentrické prospektivní studii na souboru 5595 osob a doporučuje optimální cut-off kritérium 115 ng/ml. Hernandez⁽¹⁸⁾ zdůrazňuje, že provedení dvou testů nezvyšuje diagnostickou efektivitu, ale zvyšuje cenu a počet provedených kolonoskopií ve vztahu k nalezeným neoplaziím. Dánská studie Nielsena⁽¹⁹⁾ navrhuje pro snížení počtu zbytečných kolonoskopií neměnit cut-off, ale modifikovat screeningový protokol na třístupňový, protože počet nezachycených neoplazií při zvýšení cut-off byl mnohem vyšší, než se očekávalo. Třístupňový screening zahrnující nukleozomální sérologické testy by mohl snížit frekvenci zbytečných kolonoskopií až o 25 %.

Laboratorní aspekty FIT

Kvantitativní analýza stanovení koncentrace hemoglobinu ve stolici vyžaduje zajištění přesného a správného měření nejen pro správné nastavení cut-off kritéria positivity FIT indikující následnou kolonoskopii, ale také pro personalizaci screeningových programů. Tyto programy jsou v současné době stále ještě řešeny na základě FIT+ / FIT– výsledků, nikoliv na základě konkrétních hodnot koncentrace Hb ve stolici, které kvantitativní



Obr. 3 Hodnoty mg Hb/g stolice FIT testů (OC-Sensor, průměr, SD) v souboru 147 karcinomů podle anatomické lokalizace: a) C180–C181 (n = 29), b) C182–C183 (n = 30), c) C184–C186 (n = 19), d) C187–C209 (n = 69).

analýza nabízí. Nízké hodnoty pod kritériem cut-off screeningu 10 µg/g sice nejsou indikací ke kolonoskopii, ale mají význam pro personalizaci screeningu. Testované osoby se dvěma po sobě následujícími koncentracemi 8 µg/g měly 14x zvýšené riziko pokročilé neoplazie ve srovnání s účastníky se dvěma po sobě jdoucími nulovými koncentracemi hemoglobinu ve stolici.⁽²⁰⁾ V laboratoři Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy jsme provedli v letech 2008–2017 přes 25 tisíc FIT; retrospektivní analýzou bylo nalezeno 147 kolorektálních karcinomů, falešná negativita 18,5 % a 11 karcinomů (7,48 %) vzniklo během 12 měsíců po provedení FIT s negativním výsledkem, 5 karcinomů (3,4 %) u osob pod 50 let. Hodnota FIT není ovlivněna lokalizací KRCA, levostranné tumory mají koncentraci Hb ve stolici 318,5 µg/g (SD 364,1 µg/g) a pravostranné tumory 258,8 µg/g (SD 313,4 µg/g); viz obrázek 3.

Výsledky kvantitativní analýzy Hb ve stolici se vyjadřovaly analytickým aspektem v jednotkách ng/ml. Odběrové kazety se vzorkem stolice mají u jednotlivých výrobců rozdílnou koncentraci stolice vztahenou na objem pufru a zdánlivě podobné koncentrace hemoglobinu získané rozdílnou metodikou mohou vést k velmi rozdílným klinickým interpretacím. Expertní skupina World Endoscopy Organization (WEO) navrhla již před pěti lety jednotku µg Hb/g stolice a jednoduchou strategii pro přepočítávání hodnot FIT výsledků,⁽²¹⁾ nicméně tato změna jednotek dosud nebyla pro screening v České republice akceptována. Detailně se věnuje preanalytické fázi stanovení Hb ve stolici Rapi⁽²²⁾ a ve studii dokládá, že rozdíl mezi metrologicky ověřenou hmotností odebrané stolice a hodnotou deklarovanou výrobcí je v rozsahu od 56 % do 121 %. V současné době je velmi obtížná přenositelnost výsledků kvantitativní analýzy Hb ve stolici provedené na analyzátoch s rozdílnou technologií. Standardizaci stanovení Hb ve stolici se proto věnuje nejen expertní skupina WEO, ale od června 2017 také expertní pracovní skupina Fecal Immunochemical Testing při International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).

Evropské směrnice pro zajištění kvality při screeningu rakoviny tlustého střeva proto doporučují pouze testy kvantitativní, kde lze kontrolu kvality spolehlivě zajistit. Spolehlivost kvantitativní analýzy Hb ve stolici zajišťuje v České republice systém externí kontroly kvality podle standardů definovaných v ISO 15189, který nabízí společnost SEKK. Program pro okultní krvácení (FOB) byl zařazen do programu externího hodnocení

kvality (EHK) v lednu 2012. FOB kontrolní test je určen výhradně ke kvantitativnímu stanovení koncentrace Hb ve stolici a je nabízen rovněž ve verzi pro POCT analyzátoch, které používají někteří praktičtí lékaři. Jeon⁽²³⁾ publikoval v korejské studii kontrolu kvality mezi 1 250 účastníky. Hodnocení kvalitativních FIT od devíti různých výrobců vykazovalo správné vyhodnocení negativního vzorku pouze v 11 %, kvalitativní testy v roce 2015 použí-

valo 569 účastníků (71 %). Kvantitativní FIT na sedmi rozdílných analyzátoch používalo 235 účastníků (29 %). Tato studie rovněž zdůrazňuje nutnost změny používaných jednotek na µg/g stolice. Česká společnost klinické biochemie (ČSKB) doporučuje pro stanovení okultního krvácení a screening v České republice jednotný postup, doporučuje výhradně kvantitativní FIT a výsledky vyjadřovat v jednotkách µg Hb/g stolice.^(24, 25)

Literatura

1. NOR. Data Národního onkologického registru [online]. 2017. Dostupné na: <http://www.svod.cz/?sec=analzy> [cit. 6. 11. 2017].
2. ZAVORAL, M., VOJTĚCHOVÁ, G., MÁJEK, O., et al. Populační screening kolorektálního karcinomu v České republice. Čas Lék Česk, 2016, 155, p. 7–12.
3. BASU, P., PONTI, A., ANTILA, A., et al. Status of implementation and organization of cancer screening in the European Union Member States – summary results from the second European screening report. Int J Cancer, 2018, 142, p. 44–56.
4. NAVARRO, M., NICOLAS, A., FERRANDEZ, A., et al. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. World J Gastroenterol, 2017, 23, p. 3632–3642.
5. BENTON, SC., SEAMAN, HE., HALLORAN, SP. Faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: the past or the future. Curr Gastroenterol Rep, 2015, 17, p. 428.
6. DVOŘÁK, M., KOCNA, P., VANÍČKOVÁ, Z. Okultní krvácení ve stolici – srovnání imunochemického a biochemického testu stanovení. Čas Lék Česk, 2002, 141, p. 217–219.
7. SEIFERT, B., KORCOVÁ, M., KRÁL, N. Variabilita testů na okultní krvácení používaných praktickými lékaři ve screeningu kolorektálního karcinomu v České republice. Gastroent Hepatol, 2015, 69, p. 255–258.
8. MÁJEK, O., NGO, O., BUČKOVÁ, B., DUŠEK, D. Screening kolorektálního karcinomu: silné a slabé stránky dle dostupných dat. PREVON Praha, 2017. Dostupné na: <http://prevon.uizs.cz/index.php?pg=presentation> [cit. 6. 11. 2017].
9. HAUG, U., BECKER, N. Immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: Point-of-care tests are not tenable for a quality-assured program. Dtsch med Wochenschr, 2016, 141, p. 729–731.
10. DIGBY, J., FRASER, CG., CAREY, FA., et al. Faecal haemoglobin concentration is related to severity of colorectal neoplasia. J Clin Pathol, 2013, 66, p. 415–419.
11. KOCNA, P. Kvantitativní analýza hemoglobinu ve stolici – význam pro screening kolorektálního karcinomu. Onkol Rev, 2017, 2 [in press].
12. VAN ROOSBROECK, S., HOECK, S., VAN HAL, G. Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. Cancer Epidemiol, 2012, 36, p. e317–324.
13. KELLEY, L., SWAN, N., HUGHES, DJ. An analysis of the duplicate testing strategy of an Irish immunochemical FOBT colorectal cancer screening programme. Colorectal Disease, 2013, 15, p. e512–e521.
14. KOVÁŘOVÁ, 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, 2012, 156, p. 143–150.
15. TERHAAR SIVE DROSTE, JS., OORT, FA., VAN DER HULST, RW, et al. Higher fecal immunochemical test cutoff levels: lower positivity rates but still acceptable detection rates for early-stage colorectal cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20, p. 272–280.
16. WIETEN, E., SCHREUDERS, EH., NIEUWENBURG, SA., et al. Effects of increasing screening age and fecal hemoglobin cut-off concentrations in a colorectal cancer screening program. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14, p. 1771–1777.
17. CASTRO, I., CUBIELLA, J., RIVERA, C., et al. Fecal immunochemical test accuracy in familial risk colorectal cancer screening. Int J Cancer, 2014, 134, p. 367–377.
18. HERNANDEZ, V., CUBIELLA, J., GONZALEZ-MAO, MC., et al. Fecal immunochemical test accuracy in average-risk colorectal cancer screening. World J Gastroenterol 2014;20(4):1038–1047.
19. NIELSEN, HJ., CHRISTENSEN, IJ., ANDERSEN, B., et al. Serological biomarkers in triage of FIT-positive subjects? Scand J Gastroenterol, 2017, 52, p. 742–744.
20. GROBBEE, EJ., SCHREUDERS, EH., HANSEN, BE., et al. Association between concentrations of hemoglobin determined by fecal immunochemical tests and long-term development of advanced colorectal neoplasia. Gastroenterology, 2017, 153, p. 1251–1259.
21. FRASER, CG., ALLISON, JE., HALLORAN, SP., et al. Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin, Colorectal Cancer Screening Committee WEO: A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. J Natl Cancer Inst, 2012, 104, p. 810–814.
22. RAPI, S., BERARDI, M., CELLAI, F., et al. Effects of fecal sampling on preanalytical and analytical phases in quantitative fecal immunochemical tests for hemoglobin. Int J Biol Markers, 2017, 32, p. e261–e266.
23. JEON, CH., LEE, AJ. Annual report on the external quality assessment scheme for urinalysis and faecal occult blood testing in Korea. J Lab Med Qual Assur, 2016, 38, p. 120–128.
24. KOCNA, P., ZIMA, T. Stanovisko ke stanovení hemoglobinu ve stolici kvantitativní analýzou. Klin Biochem Metab, 2015, 23, p. 78–81.
25. KOCNA, P., ZIMA, T. Doporučení České společnosti klinické biochemie ke správnému používání metody stanovení okultního krvácení ve stolici. Tempus medicorum, 2015, 24, p. 30–31.