Cirkulující volná DNA v časné detekci kolorektálního karcinomu: možnosti a limity testu ColonScreen

Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D. | Mgr. Hana Sládková Kavínová | MUDr. Jakub Trizuljak, Ph.D.
GHC Genetics, s. r. o., Praha

Souhrn: Kolorektální karcinom patří mezi nejčastější malignity nejen v České republice. Zásadním předpokladem pro snížení mortality zůstává jeho záchyt v časném stadiu nebo ve fázi prekancerózní léze. Část cílové populace však standardní screeningová vyšetření, jako je například kolonoskopie, dlouhodobě neabsolvuje. Rozvoj tekuté biopsie umožnil detekovat nádorově asociované epigenetické změny v cirkulující volné DNA (cfDNA) z periferní krve. ColonScreen je neinvazivní krevní test, zaměřený na methylaci genů *SEPTIN9*, *SDC2* a *BCAT1*. Pro kombinaci těchto markerů byla prokázána vysoká diagnostická specificita a senzitivita přesahující 80 %. Krevní methylační test nenahrazuje kolonoskopii ani současný populační screening a pozitivní nález vyžaduje další endoskopické ověření. Jeho potenciální přínos spočívá především v rozšíření nabídky neinvazivního screeningu u osob, které zavedené standardní metody odmítají, a zanedbávají tím velmi důležitou prevenci.
Klíčová slova: kolorektální karcinom, screening, cfDNA, ctDNA, methylace DNA, *SEPTIN9*, *SDC2*, *BCAT1*, ColonScreen

Kolorektální karcinom a význam časného záchytu

Kolorektální karcinom (CRC) je celosvětově třetí nejčastěji diagnostikovanou malignitou a druhou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění. Podle nejnovějších odhadů GLOBOCAN byly v roce 2024 diagnostikovány více než 2 miliony nových případů CRC a přibližně 918 000 pacientů na toto onemocnění zemřelo [1]. V České republice je od roku 2026 organizovaný screening určen asymptomatickým mužům a ženám ve věku 45–74 let. Standardními možnostmi jsou test okultního krvácení do stolice (TOKS/FIT) jednou za dva roky nebo screeningová kolonoskopie jednou za deset let [2].

Kolonoskopie zůstává základní referenční metodou, protože umožňuje přímou vizualizaci sliznice, biopsii a současné odstranění prekancerózních polypů. Praktickým limitem screeningových programů je však účast cílové populace. Invazivní charakter kolonoskopie, nutnost střevní přípravy i neochota části osob manipulovat se vzorkem stolice mohou vést k odkládání či odmítnutí screeningu. Krevní biomarkerové testy proto představují potenciální cestu, jak oslovit osoby, které by jinak preventivní vyšetření nikdy nepodstoupily.

cfDNA, ctDNA a princip tekuté biopsie

Cirkulující volná DNA (cell-free DNA, cfDNA) představuje souhrn krátkých fragmentů DNA přítomných v plazmě. Za fyziologických podmínek pochází převážně z nenádorových buněk, a to zejména z buněk hematopoetického systému. U pacienta s malignitou může část celkové cfDNA pocházet z nádorových buněk. Tato nádorová DNA se označuje jako volná cirkulující nádorová DNA (circulating tumor DNA, ctDNA). Platí tedy, že ctDNA je součástí celkové cfDNA, nikoli samostatnou paralelní kategorií [3].

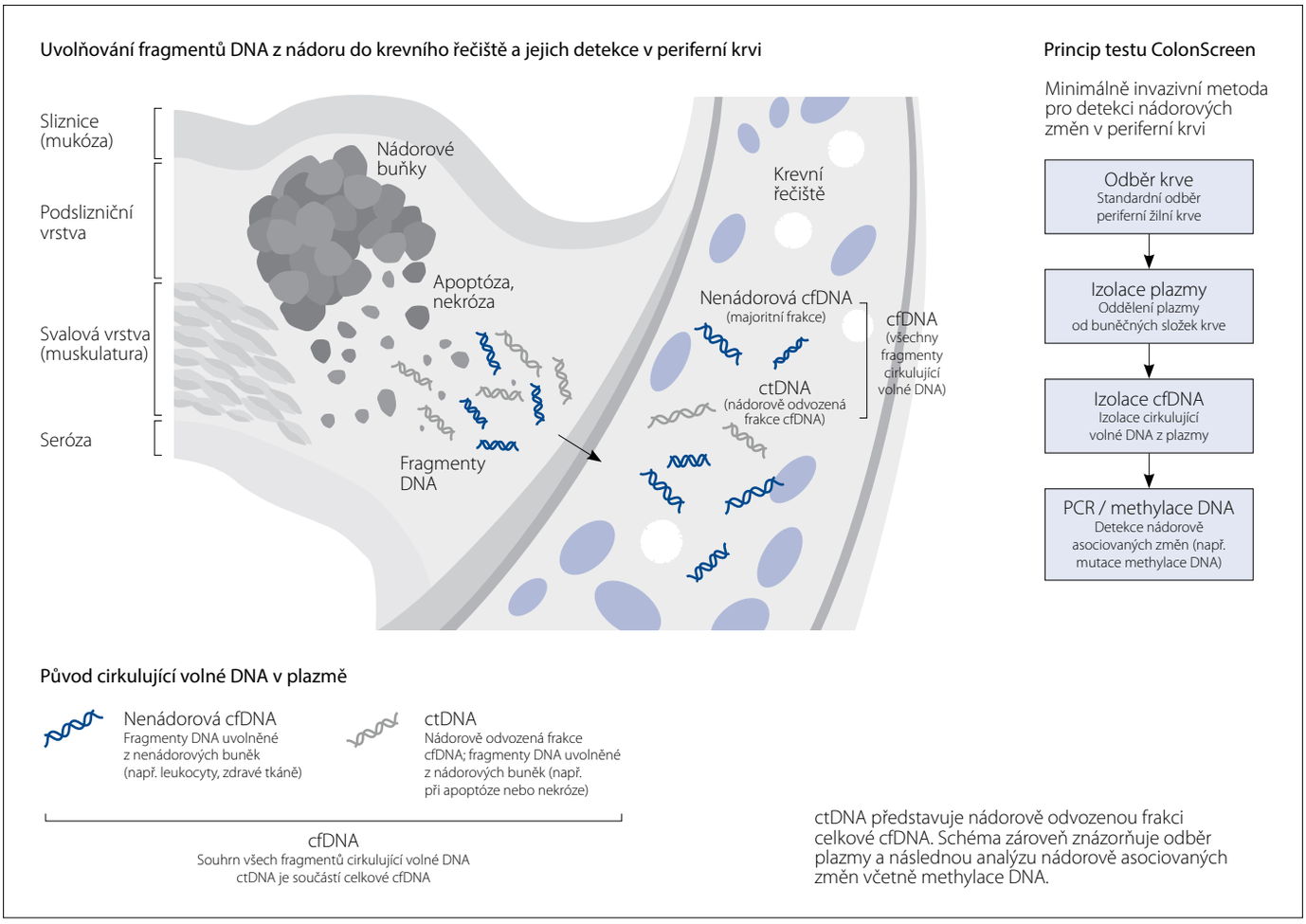
Tyto fragmenty DNA mohou nést somatické varianty, změny počtu kopií i epigenetické změny ve formě methylace. Methylace DNA je pro časnou detekci zajímavá tím, že aberantní methylace vybraných oblastí CpG vzniká již v průběhu karcinogeneze a může být zachycena v plazmatické cfDNA. Test ColonScreen tedy využívá detekci nádorově asociované methylace v cfDNA. Test fyzicky neizoluje ctDNA jako samostatnou frakci, avšak pozitivní epigenetický signál může poukazovat na přítomnost nádorově odvozené cfDNA (obr. 1).

Princip vyšetření testu ColonScreen

ColonScreen je molekulárněbiologické vyšetření zaměřené na methylaci genů *SEPTIN9*, *SDC2* a *BCAT1* z periferní krve. Po odběru krve je separována plazma a dále izolována cfDNA, která je následně metodou methylačně specifické polymerázové řetězové reakce v reálném čase (RT-PCR) analyzována. Hodnocena je přítomnost methylačního stavu cílových oblastí.

SEPTIN9 patří mezi nejdéle studované krevní epigenetické markery CRC [4]. Studie PRESEPT prokázala možnost jeho detekce v plazmě asymptomatických osob s CRC [4]. Gen *SDC2* je hypermethylován v kolorektálních neoplaziích a *BCAT1* je dalším opakovaně studovaným plazmatickým methylačním markerem u CRC. Multimarkerový přístup potenciálně zvyšuje diagnostickou výtěžnost testu oproti použití jediného markeru [5]. Xu et al. hodnotili plazmatickou methylaci *SEPTIN9*, *SDC2* a *BCAT1* u 104 pacientů s CRC, 130 pacientů s kolorektálními polypy a 60 zdravých kontrol [5]. Pro kombinovaný skórovací model založený na všech třech markerech byla při rozlišení CRC od kolorektálních polypů popsána senzitivita 82,7 % a specificita 96,9 %. Jednotlivé markery dosahovaly senzitivity 76,9–83,7 % a specificity 90,8–94,6 %. Výtěžnost testu závisela na stadiu onemocnění. V časných stadiích I–II CRC (Dukes A–B) dosahovala senzitivita *SEPTIN9* 78,6 %, *BCAT1* 73,2 %, *SDC2* 82,1 % a kombinovaného modelu 76,8 %. V pokročilejších stadiích III–IV CRC (Dukes C–D) byla senzitivita vyšší. Autoři současně uvádějí nízkou citlivost panelu pro pokročilé adenomy a zdůrazňují potřebu dalších klinických validačních studií pro tuto oblast

Obrázek 1: Vztah mezi cirkulující volnou DNA (cfDNA) a cirkulující nádorovou DNA (ctDNA)



[5]. Důležitou součástí každého testu je také vliv preanalytické fáze, objemu plazmy, způsobu izolace cfDNA, algoritmu vyhodnocení i nastavení hodnot cut-off (hraniční meze naměřených hodnot).

ColonScreen versus TOKS/FIT a kolonoskopie

Krevní methylační test a test okultního krvácení TOKS/FIT zachycují naprosto odlišný biologický jev. TOKS/FIT detekuje lidský hemoglobin, a je tedy spojen pouze s přítomností krve ve stolici. Methylační test ColonScreen detekuje nádorově asociovaný epigenetický signál v plazmatické cfDNA a není závislý na aktuálním krvácení. Kolonoskopie naproti tomu přímo zobrazuje sliznici a umožňuje diagnostiku, histologické ověření i odstranění prekancerózních lézí v jednom výkonu (tab. 1).

ColonScreen proto nelze považovat za plnohodnotnou náhradu kolonoskopie. Zvláště důležitým rozdílem je schopnost kolonoskopie zachytit a odstranit adenomy ještě před vznikem invazivního karcinomu. Současné krevní testy obecně vykazují nižší senzitivitu pro pokročilé prekancerózní léze než pro již vzniklý CRC [6, 7].

Interpretace výsledku testu ColonScreen

Negativní výsledek testu neznamená absolutní vyloučení přítomnosti CRC. Množství nádorově odvozené cfDNA v cirkulaci závisí na velikosti, stadiu i biologii nádoru a u časných lézí může být pod detekční mezí. U symptomatického pacienta, při anemii, krvácení do gastrointestinálního traktu, změně charakteru stolice nebo jiné klinické indikaci nesmí negativní výsledek

Tabulka 1: Srovnání základních principů vybraných metod screeningu a časné detekce kolorektálního karcinomu

Metoda	Co detekuje	Hlavní výhoda	Hlavní limit
FIT/TOKS	Lidský hemoglobin ve stolici	Jednoduchá, zavedená screeningová metoda	Závislost na krvácení léze; pozitivita vyžaduje kolonoskopii
Kolonoskopie	Morfologickou lézi	Diagnostika, biopsie a odstranění polypu v jednom výkonu	Invazivita a nutnost střevní přípravy
Krevní methylační test	Nádorově asociovaný epigenetický signál v cfDNA	Jednoduchý odběr krve; nezávislost na aktuálním krvácení	Nižší záchyt části prekancerózních lézí; pozitivita vyžaduje kolonoskopii

oddálit standardní diagnostiku. Test rovněž nenahrazuje surveillance u osob s Lynchovým syndromem, familiární adenomatózní polypózou, idiopatickými střevními záněty nebo jiným jednoznačně zvýšeným rizikem, avšak může být vhodným doplněním pravidelné prevence.

Pozitivní výsledek testu není diagnózou karcinomu. Znamená detekci methylačního profilu asociovaného s CRC nad stanovenou rozhodovací mezí a musí být následován kompletním kolonoskopickým vyšetřením. Pokud je nalezena léze, další postup se řídí standardní gastroenterologickou, chirurgickou a onkologickou diagnostikou včetně histologické verifikace. Opakování stejného krevního testu po pozitivním nálezu nenahrazuje diagnostickou kolonoskopii.

Mezinárodní doporučení

Postavení krevních testů, jako je ColonScreen, pro screening CRC se v posledních letech rychle vyvíjí. American Gastroenterological Association (AGA) v roce 2025 upozornila, že krevní testy mohou být praktickou možností pro osoby, které odmítají zavedené screeningové metody. AGA také upozorňuje na důležitost posouzení klinické účinnosti nejen podle senzitivity a specificity, ale také podle schopnosti zachytit prekancerózní léze a podle reálné adherence [6]. American Cancer Society v aktualizaci z roku 2026 zařadila krevní testy mezi možné screeningové strategie u osob s průměrným rizikem, ale výslovně je nepovažuje za preferovanou metodu. Doporučuje je zejména osobám, které odmítnou nebo nedokončí preferovaný screening pomocí vysoce senzitivních testů ze stolice nebo strukturálního vyšetření. Důvodem je především nižší senzitivita současných krevních testů pro pokročilé prekancerózní léze a stadium I CRC. Každý pozitivní nekolonoskopický screeningový test má být následován včasnou kolonoskopií, preferenčně do šesti měsíců [7]. Evropské doporučení ECICC z roku 2025 nadále staví organizovaný populační screening na testech TOKS/FIT a endoskopických strategiích. Krevní molekulární testy cfDNA zatím nejsou standardní součástí evropského screeningového algoritmu [8]. V České republice zůstává hrazen populační program založený na TOKS/FIT a screeningové kolonoskopii [2]. Test ColonScreen není v současnosti hrazen ze zdravotního pojištění, ale jeho význam stoupá, a to především jako doplňková neinvazivní možnost u osob, které standardní screening odmítají nebo dlouhodobě neabsolvují.

Methylace cfDNA po léčbě a riziko recidivy

Methylovaná nádorově odvozená cfDNA je zkoumána také jako marker minimální reziduální choroby a recidivy. Pooperační pozitivita methylovaných markerů *BCAT1/IKZF1* nebo *SEPTIN9* byla ve studiích spojena s vyšším rizikem následné rekurence [9, 10]. Jde o perspektivní oblast, ale test ColonScreen nelze v současnosti považovat za validovaný test minimální reziduální choroby ani za náhradu standardního onkologického sledování. Pro longitudinální monitorování jsou nutné specificky validované algoritmy a prospektivní klinická data.

Závěr

Krevní detekce nádorově asociované methylace v cfDNA představuje rychle se rozvíjející oblast časné detekce CRC. Kombinace testování genů *SEPTIN9*, *SDC2* a *BCAT1* má biologicky i vědecky jasný význam a v publikované diagnostické studii dosáhla velmi vysoké senzitivity 82,7 % a specificity 96,9 % při detekci CRC [5, 11, 12]. Hlavní potenciál testu ColonScreen spočívá především v jednoduchém odběru krve, a tedy možnosti oslovit osoby, které standardní screeningové metody odmítají nebo nedokončí. Pozitivní výsledek však musí být potvrzen kolonoskopicky a negativní výsledek malignitu nevylučuje. Budoucí postavení krevního screeningu je světově velmi slibné, ale bude především záviset na další validaci v běžné screeningové populaci, schopnosti zachytit časné a prekancerózní léze, dlouhodobé adherenci a prokázaném dopadu na incidenci a mortalitu CRC.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: Mgr. Renáta Michalovská, Ph.D. | GHC Genetics, s. r. o. | V Holešovičkách 1156/29, 182 00 Praha 8 | e-mail: michalovska@ghcgenetics.cz

1 Sung H, Filho AM, Laversanne M, et al. Global cancer statistics 2024: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 34 cancers in 186 countries. CA Cancer J Clin 2026; 76(4):e70090. doi: 10.3322/caac.70090

2 Národní screeningové centrum. Rakovina tlustého střeva a konečníku: screeningový program. Národní zdravotnický informační portál. Aktualizováno 5. 1. 2026.

3 Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. Nat Rev Cancer 2017; 17:223–238. doi: 10.1038/nrc.2017.7

4 Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. Gut 2014; 63:317–325. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304149

5 Xu F, Yu S, Han J, et al. Detection of circulating tumor DNA methylation in diagnosis of colorectal cancer. Clin Transl Gastroenterol 2021; 12:e00386. doi: 10.14309/ctg.0000000000000386

6 Shaukat A, Ladabaum U, Kanth P, et al. AGA clinical practice update on current role of blood tests for colorectal cancer screening: commentary. Clin Gastroenterol Hepatol 2025; 23:1486–1491. doi: 10.1016/j.cgh.2025.04.003

7 Wolf AMD, Hoffman RM, Elkin EB, et al. Colorectal cancer screening: an update to the American Cancer Society guideline, 2026. CA Cancer J Clin 2026; 76(3):e70083. doi: 10.3322/caac.70083

8 European Commission Initiative on Colorectal Cancer. European guidelines on colorectal cancer screening and diagnosis. Doporučení vydané v červnu 2025.

9 Pedersen SK, Symonds EL, Roy AC, et al. Detection of methylated BCAT1 and IKZF1 after curative-intent treatment as a prognostic indicator for colorectal cancer recurrence. Cancer Med 2023; 12:1319–1329. doi: 10.1002/cam4.5008

10 Tham CK, Chew MH, Soong R, et al. Post-surgery serum methylation levels of TAC1 and SEPT9 are independent predictors of recurrence and survival of patients with colorectal cancer. Cancer 2014; 120:3131–3141. doi: 10.1002/cncr.28802

11 Zhao G, Liu X, Liu Y, et al. Multiplex methylated DNA testing in plasma with high sensitivity and specificity for colorectal cancer screening. Cancer Med 2019; 8:5619–5628.

12 Chen B, Zhao H, Hu H, et al. Circulating DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. Sci Rep 2025; 15(1):13577. doi: 10.1038/s41598-025-95712-5

Článek byl uveřejněn v časopise *ACTA MEDICINAE*, 2026, roč. 15, č. 12 Onkologie, str. 48–50; www.actamedicinae.cz