

OCENA PRZYDATNOŚCI TESTU NA KREW UTAJONĄ W KALE W OPIECE PROFILAKTYCZNO-DIAGNOSTYCZNEJ CZŁONKÓW RODZIN Z DZIEDZICZNYM NIEPOLIPOWATYM RAKIEM JELITA GRUBEGO (HNPCC)

Usefulness of faecal occult blood testing (FOBT) applied to preventive and diagnostic schedule in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) family members

Zbigniew Banaszek¹, Krzysztof Tojek¹, Paweł Jarmocik¹, Jan Lubiński², Arkadiusz Jawień¹

¹Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, UMK w Toruniu

²Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych, Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2008; 1: 1–4

Adres do korespondencji:

Zbigniew Banaszek, ul. Jarzębinowa 5/1, 86-031 Osielesko, tel. +48 52 365 52 32; faks +48 52 371 57 82, e-mail: banasz@mediclub.pl

Streszczenie

Wstęp: Członkowie rodzin z dziedzicznym niepolipowatym rakiem jelita grubego (ang. *hereditary non-polyposis colorectal cancer* – HNPCC) wymagają specjalnej formy opieki profilaktyczno-diagnostycznej. Mimo wykonywania zgodnie z zaleceniami kolonoskopii co 1–2 lata, począwszy od 20.–25. roku życia, u części obserwowanych osób w przerwach między badaniami stwierdza się zaawansowane nowotwory jelita grubego.

Cel pracy: Ocena trafności pomiaru testu immunochromatograficznego na krew utajoną w kale Hem-Check-1 w wykrywaniu zaawansowanych nowotworów jelita grubego u członków rodzin z HNPCC w okresach między kontrolnymi badaniami endoskopowymi.

Materiał i metody: Badania wykonano u 56 kolejnych osób z rodzin z HNPCC. Wśród badanych było 41 (73,23%) kobiet i 15 (26,77%) mężczyzn. U wszystkich wykonano badanie kału na krew utajoną i kolonoskopię. W badaniu endoskopowym zmiany patologiczne stwierdzono u 17 osób (30,36%). Oceniono czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną oraz dokładność rozpoznania testu na krew utajoną w kale w stosunku do zaawansowanych nowotworów jelita grubego.

Wyniki: Zaawansowane nowotwory jelita grubego rozpoznano u 7 osób. Czułość testu wynosiła 85,71%, swoistość 91,84%, wartość predykcyjna dodatnia 60%, wartość predykcyjna ujemna 97,83%, a dokładność rozpoznania =91,07%.

Wniosek: Wykonanie testu na krew utajoną w kale może być przydatne do kwalifikacji członków rodzin z HNPCC do wykonania wcześniejszej kolonoskopii.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, HNPCC, skryning.

Summary

Background: HNPCC family members require special diagnostic and preventive treatment. Despite the colonoscopic examination at one-to-two-year intervals applied to these patients starting from their early twenties (20-25 years of age), still a certain number of new cases of advanced colorectal malignancy can be found.

Aim of the study: The aim of this study was to analyse whether Hem-Check-1, an immunochromatographic faecal blood test applied to HNPCC family members additionally to standard endoscopic treatment, can be of help in earlier diagnosis of advanced colorectal cancer (CRC).

Material and methods: Investigations were carried out in a group of 56 consecutive HNPCC family members of whom 41 were female (73.23%) and 15 were male patients (26.77%). FOBT and colonoscopy were applied to each patient. 17 patients presented positive on endoscopic evaluation (30.36%). Next sensitivity, specificity, both positive and negative predictive values and accuracy of Hem-Check-1 testing towards advanced CRC were calculated.

Results: Advanced CRC was diagnosed in 7 patients. Hem-Check-1 values were as follows: sensitivity (85.71%), specificity (91.84%), positive predictive value (60%), negative predictive value (97.83%) and accuracy of the test (91.07%).

Conclusion: FOBT may be effective in qualifying HNPCC family members for earlier endoscopic work-up.

Key words: colorectal cancer, hereditary non-polyposis colorectal cancer, screening.

Wstęp

Badania przesiewowe w raku jelita grubego (RJG) pozostają nadal przedmiotem kontrowersji. Dyskutowana jest zasadność ich wykonywania, kryteria kwalifikacji do przesiewu i rodzaj testu, jaki należy zastosować. Bardziej zgodne opinie panują na temat badań przesiewowych w grupach osób o zwiększonym ryzyku zachorowania na RJG. W tej grupie są członkowie rodzin, w których stwierdzono uwarunkowania genetyczne zwiększonej zachorowalności na RJG.

W 2003 r. na łamach *Gastroenterology* Winawer i wsp. opublikowali stanowisko *American Gastroenterological Association* w sprawie badań przesiewowych w RJG. Zalecenia opracowała grupa ekspertów zajmujących się podstawową opieką zdrowotną, gastroenterologią, chirurgią, onkologią, psychiatrią, ekonomią kliniczną i pielęgniarstwem. Zalecenia biorą pod uwagę preferencje zarówno lekarza wykonującego badanie przesiewowe, jak i pacjenta, a także skuteczność, ryzyko, niedogodności i koszty różnych sposobów przesiewu. Zdaniem ekspertów, u osób z grupy podwyższonego ryzyka z rodzinnym wywiadem w kierunku RJG należy stosować przesiew za pomocą kolonoskopii klasycznej, rozpoczynając badania w wieku 40 lat lub 10 lat wcześniej niż najwcześniejsze rozpoznanie nowotworu w ich rodzinie, badanie należy powtarzać co 5 lat. Osoby z genetycznym bądź klinicznym rozpoznaniem dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego (HNPCC) powinny mieć wykonywaną kolonoskopię co 1–2 lata, rozpoczynając w wieku 20–25 lat lub 10 lat wcześniej niż najwcześniejszy wykryty rak jelita grubego w rodzinie [1].

Planując takie badania w określonej populacji, należy pamiętać o ograniczeniach finansowych służby zdrowia i niekorzystnych następstwach tych badań, takich jak lęk zarówno przed badaniem, jak i chorobą, fałszywe poczucie bezpieczeństwa po wynikach fałszywie ujemnych oraz o występujących powikłaniach wykonywanych procedur. Z tych powodów w różnych populacjach badania przesiewowe w kierunku wczesnego wykrywania RJG są prowadzone w różnym zakresie. Niewątpliwie badania te u osób z obciążeniem genetycznym mają ugruntowaną pozycję. Badania oparte są na kolonoskopii klasycznej i przeprowadzane w różnych odstępach czasowych – 1–5 lat. Mimo ich regularnego wykonywania u części badanych rozpoznaje się w przerwach między badaniami zaawansowane nowotwory jelita grubego [2–5].

Cel badań

Podjęto próbę oceny przydatności wykonywania badania kału na krew utajoną u osób z grupy podwyższonego ryzyka jako markera wskazującego na konieczność wcześniejszego niż planowano wykonania kolonoskopii klasycznej.

Materiał i metody

Badaniom poddano grupę 56 kolejnych członków rodzin z HNPCC, kontrolowanych w Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, u których była zaplanowana kolonoskopia przesiewowa. Badanie kału na krew utajoną wykonano w Katedrze i Klinice Chirurgii Ogólnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy za pomocą testu Hem Check-1 firmy Veda Lab. Chorych przygotowywano do badania z użyciem preparatu Fortrans firmy Beaufour Ipsen. W czasie badań endoskopowych w sytuacji stwierdzenia zmiany patologicznej wykonywano biopsję, a w przypadku polipów polipektomię endoskopową, jeżeli zabieg był możliwy technicznie. Zarówno materiał z biopsji, jak i usunięte polipy poddane były badaniu patomorfologicznemu w Międzynarodowym Centrum Nowotworów Dziedzicznych. Jako zmianę nowotworową zaawansowaną kwalifikowano gruczolaki o średnicy co najmniej 10 mm, polipy kosmkowe lub z dysplazją dużego stopnia oraz raki jelita grubego.

Na podstawie zebranych danych określono trafność testu diagnostycznego w stosunku do nowotworów jelita grubego. Obliczono czułość, swoistość i wskaźniki wartości predyktywnej testu.

Wyniki

Badania oceny trafności testu diagnostycznego wykonano u 56 kolejnych osób z rodzin z HNPCC. Wśród badanych było 41 (73,23%) kobiet i 15 (26,77%) mężczyzn. Zmiany patologiczne w badaniu kolonoskopowym stwierdzono u 17 osób (30,36%). Dodatni wynik testu na krew utajoną w kale stwierdzono u 10 osób i w tej grupie rozpoznano chorobę jelita grubego u 9 osób (90%). W jednym przypadku test był fałszywie dodatni (tab. 1).

Dokonano oceny trafności testu diagnostycznego w stosunku do nowotworów jelita grubego. Zmiany patologiczne wykryte w badaniu kolonoskopowym przedstawiono w tab. 2. W tab. 3. przedstawiono liczbę wykrytych nowotworów w obu grupach i wyliczono czułość, swoistość, wartość predyktywną dodatnią i ujemną oraz dokładność rozpoznania wg wzorów:

- czułość = $\frac{a}{a+c} = \frac{8}{8+7} \times 100\% = 53,33\%$,
- swoistość = $\frac{d}{b+d} = \frac{39}{2+39} \times 100\% = 95,12\%$,
- wartość predyktywna dodatnia – przewidywana częstość choroby u osób z testem (+) = $\frac{a}{a+b} = \frac{8}{8+2} \times 100\% = 80\%$,
- wartość predyktywna ujemna – przewidywana częstość wykluczenia choroby u osób z testem (–) = $\frac{d}{c+d} = \frac{39}{7+39} \times 100\% = 84,78\%$,
- dokładność rozpoznania = $\frac{a+d}{a+b+c+d} = \frac{8+39}{8+2+7+39} \times 100\% = 83,93\%$.

Wśród wykrytych nowotworów jelita grubego u 7 (47%) chorych stwierdzono zaawansowane nowotwory jelita grubego. Dokonano oceny trafności testu diagnostycznego w stosunku do zaawansowanych nowotworów jelita grubego. W tab. 4. przedstawiono liczbę wykrytych zaawansowanych nowotworów w obu grupach i wyliczono czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią i ujemną oraz dokładność rozpoznania:

- czułość = $\frac{a}{a+c} = \frac{6}{6+1} \times 100\% = 85,71\%$,
- swoistość = $\frac{d}{b+d} = \frac{45}{4+45} \times 100\% = 91,84\%$,
- wartość predykcyjna dodatnia/przewidywana częstość choroby u osób z testem (+) = $\frac{a}{a+b} = \frac{6}{6+4} \times 100\% = 60\%$,
- wartość predykcyjna ujemna/przewidywana częstość wykluczenia choroby u osób z testem (-) = $\frac{d}{c+d} = \frac{45}{45+1} \times 100\% = 97,83\%$,
- dokładność rozpoznania = $\frac{a+d}{a+b+c+d} = \frac{6+45}{6+4+1+45} \times 100\% = 91,07\%$.

Omówienie

Uważa się, że osoby ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RJG – zarówno z rozpoznaniem zespołem HNPCC, jak i z rodziną podejrzaną o HNPCC – wymagają badań przesiewowych. Uznana metodą do wykrywania wczesnych nowotworów jelita grubego i mało inwazyjnego leczenia części z nich jest kolonoskopia klasyczna [6–8]. Natomiast nadal dyskutowany jest problem czasu, jaki powinien dzielić kolejne badania kolonoskopowe [9–11]. W piśmiennictwie proponowany jest odstęp czasowy 1–5 lat [3, 7, 9–12]. Mimo precyzyjnego określenia zasad badania przesiewowego, wielu autorów podkreśla problem uczestnictwa w badaniach [10]. Część osób zakwalifikowanych do badania rezygnuje z powodu dyskomfortu występującego zarówno podczas przygotowania, jak i samego badania. Jest to procedura nieprzyjemna, często związana z bólem, która zajmuje – łącznie z przygotowaniem – ok. 48 godz. Ponadto, jako badanie inwazyjne, stwarza możliwość wystąpienia niebezpiecznych powikłań. Po diagnostycznych kolonoskopiach stwierdza się w 0,04% przypadków perforację jelita i 0,2% krwotok. U osób zakwalifikowanych do kolonoskopii przesiewowej, które z różnych powodów nie wyrażają zgody na badanie endoskopowe lub gdy planowany odstęp czasowy jest znaczny, można wykonać badanie kału na krew utajoną.

Jest to badanie tanie, nieinwazyjne, proste do wykonania w warunkach ambulatoryjnych, niewymagające specjalistycznego sprzętu i wysoko wykwalifikowanego personelu. Dodatni wynik testu daje możliwość wcześniejszego zaplanowania badania endoskopowego, ponadto

Tabela 1. Wyniki badania testu na krew utajoną w kale

Osoby badane	Test (+)	Test (-)	Razem
choroba (+)	9	8	17
choroba (-)	1	38	39
razem	10	46	56

Tabela 2. Zmiany patologiczne wykryte w badaniu kolonoskopowym

Choroba jelita grubego (kolonoskopia)	Test (+)	Test (-)
rak n=3	3	0
choroba uchyłkowa n=1	1	0
polipy nowotworowe n=12	5	7
polipy nienowotworowe n=1	0	1
razem=17	9a	8

Tabela 3. Nowotwory jelita grubego u osób z testem dodatnim i ujemnym

Nowotwory	Choroba (+)	Choroba (-)
test (+) n=10	A=8	B=2
test (-) n=46	C=7	D=39

Tabela 4. Zaawansowane nowotwory jelita grubego u osób z testem dodatnim i ujemnym

Zaawansowana zmiana nowotworowa	Choroba (+)	Choroba (-)
test (+) n=10	A=6	B=4
test (-) n=46	C=1	D=45

Tabela 5. Ocena trafności testu na krew utajoną w kale

Test (autor)	Czułość [%]	Swoistość [%]	PPV [%]
Hemoccult (Bartnik)	81	98	5,6
Hemoccult (Niv)	69,2	73,2	7,3
Hemoccult (Robinson)	33	98	
Hemoccult (Bartnik)	92	90	2,2
Hemoccult II (St. John)	89	98	
Hemoccult II (Mandel)	89,3	92,7	25
Hemoccult Sensa (St. John)	94	98	
HemeSelect (St. John)	97	100	
HemeSelekt (Robinson)	70	88	
HemoQuant (St. John)	71	96	

dodatni wynik testu dodatkowo mobilizuje osobę badaną do podjęcia decyzji o wykonaniu kolonoskopii.

Według zaleceń *American Gastroenterological Association* z 2003 r., u osób z genetycznym bądź klinicznym rozpoznaniem HNPCC oraz u osób z grupy zwiększonego ryzyka powinno się wykonywać kolonoskopię co 1–2 lata, rozpoczynając w wieku 20–25 lat lub 10 lat wcześniej niż najwcześniej wykryty rak jelita grubego w rodzinie [1].

W niniejszym badaniu u osób z rodzin z HNPCC w badaniu kału na krew utajoną w Hem Check-1 firmy Veda Lab uzyskano dużą czułość i swoistość wykrywania zaawansowanych nowotworów jelita grubego (odpowiednio 86% i 92%). Przydatność testów na krew utajoną w kale udowodniono na podstawie kontrolowanych badań przesiewowych z randomizacją [13–15] (tab. 5).

W badaniach tych czułość testów wahała się od 48 do 88%, a swoistość od 96 do 99%. Najczęściej stosowano testy gwajakolowe, w których hematyna katalizuje barwną reakcję utleniania żywicy gwajakolowej. Stosowanie tych testów wymaga przestrzegania diety, ponieważ fałszywie dodatni wynik próby może być spowodowany przez wiele czynników (hemoglobinę pochodzącą z czerwonego mięsa, peroksydazy zawarte w warzywach i owocach, aspirynę, niesteroidowe leki przeciwzapalne). Bardziej swoistą odmianą testów na wykrywanie krwi w kale są testy immunologiczne. Wykrywają one przy użyciu przeciwciał ludzką hemoglobinę oraz jej determinanty antygenowe. Testy te nie wymagają stosowania diety, są również bardziej czułe od testów gwajakolowych [2, 12, 16–19].

7. Järvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-34.
8. Stamatakis KA, Simoes EJ, Brownson RC, et al. Factors associated with screening for colorectal cancer in a population-based sample. *Mo Med* 2002; 99: 279-85
9. Schoenfeld PS, Fincher RK. Colonoscopic surveillance of patients with a family history of colon cancer and a history of normal colonoscopy: is a five-year interval between colonoscopies appropriate? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 310-4.
10. Gilbert JM, Vaizey CJ, Cassell PG, Holden J. Feasibility study of colonoscopy as the primary screening investigation in relatives of patients with colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2001; 83: 415-9.
11. Scintu F, Canalis C, Capra F, et al. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with sporadic colorectal cancer. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 693-9.
12. Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007; 146: 244-55.
13. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.
14. Robinson MH, Thomas WM, Pye G, et al. Is dietary restriction always necessary in Haemoccult screening for colorectal neoplasia? *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 539-42.
15. Jorgensen 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: 29-34.
16. Banaszkiwicz Z, Jawień A, Jarmocik P i wsp. Ocena przydatności pomiaru testu na krew utajoną w kale. *Pol Merkur Lekarski* 2004; 17: 579-82.
17. Ransohoff DF. Screening colonoscopy in balance. Issues of implementation. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1031-44.
18. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, et al. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Econ* 2004; 13: 227-38.
19. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56: 210-4.

Wniosek

Wykonanie testu na krew utajoną w kale może być przydatne do kwalifikacji członków rodzin z HNPCC do wykonania wcześniejszej kolonoskopii.

Piśmiennictwo

1. Winawer SJ, Fletcher R, Douglas R, et al. Colorectal cancer screening and surveillance clinical guidelines and rationale update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
2. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1674-80.
3. Heriot AG, Murday V, Kumar D. Screening relatives of patients with colorectal cancer: the need for continuing education. *J R Coll Surg Edinb* 1999; 44: 13-5.
4. Mecklin JP, Aarnio M, Läärä E, et al. Development of colorectal tumors in colonoscopic surveillance in Lynch syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 1093-8.
5. Ponz de Leon M, Bertario L, Genuardi M, et al. Identification and classification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): adapting old concepts to recent advancements. Report from the Italian Association for the study of Hereditary Colorectal Tumors Consensus Group. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2126-34.
6. Hunt LM, Rooney PS, Bostock K, et al. Chemical and immunological testing for faecal occult blood in screening subjects at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 1997; 40: 110-2.