С.И. ПИМАНОВ, Е.И. МИХАЙЛОВА, В.М. БОНДАРЕНКО

ИММУНОХИМИЧЕСКИЙ ТЕСТ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ В КАЛЕ В СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомельский областной клинический онкологический диспансер,
Республика Беларусь

Колоректальный рак представляет собой одну из самых актуальных проблем современной медицины, так как занимает в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. Однако в половине случаев диагностика колоректального рака запаздывает. В то же время существуют надежные доказательства того, что снижение уровня смертности от колоректального рака может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних его форм путем проведения массового скринингового обследования населения старше 50 лет. Для этих целей необходим экономически целесообразный, неинвазивный метод, которым, по мнению большинства исследователей, в настоящее время является гемоккульт-тест. Целью нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в скрининговой диагностике колоректального рака в сравнении с гемоккульт-тестом. В результате исследования установлено, что иммунохимический тест позволяет быстро и эффективно проводить скрининговую диагностику колоректального рака, превосходя по точности гемоккульт-тест.

The colorectal cancer represents one of the most actual problems of the modern medicine as it occupies the third place on frequency and the second on mortality rate after carcinoma of the lungs in the structure of the oncological diseases. However, in half of cases the diagnostics of the colorectal cancer is belated. At the same time there are reliable proofs that the mortality decrease from the colorectal cancer can be achieved by revealing and treatment of its early forms by carrying out mass screening examination of the population at the age elder than 50 years. For these purposes, economically expedient, noninvasive method is necessary which, in opinion of the majority of researchers, actually the hemoccult test is. The purpose of our research was the studying of the diagnostic possibilities of the immunochemical test for the occult blood in feces in the screening diagnostics of the colorectal cancer. As a result of the research, it was determined, that the immunochemical test allows making the screening diagnostics of the colorectal cancer quickly and effectively, surpassing on accuracy the hemoccult test.

Колоректальный рак представляет собой одну из самых актуальных проблем современной медицины, так как занимает в структуре онкологических заболеваний по частоте третье и по смертности второе место после рака легких. По данным IDCA (International Digestive Cancer Alliance) ежегодно в мире регистрируется 950 000 новых

случаев колоректального рака, накопленный для анализа контингент составляет более 3,5 млн. человек. Максимальная заболеваемость колоректальным раком зарегистрирована в штате Коннектикут (США) и Саскачеване (Канада) – 50 случаев на 100 000 населения [1]. В России в настоящее время колоректальный рак занимает 3-е место [2]. При этом частота рака ободочной кишки составляет 11,6 у мужчин и 9,2 у женщин на 100 тысяч взрослого населения. Заболеваемость раком прямой кишки соответственно составила среди мужчин 11,0 и среди женщин 7,1 на 100 тысяч взрослого населения. Если в 1991 г. в Республике Беларусь заболеваемость колоректальным раком составляла 11,5 на 100 тыс. населения, то к 2003 г. этот показатель вырос до 17,8 [1].

Пятилетняя выживаемость больных колоректальным раком за последние 5 лет возросла с 46 до 62%, однако величина этого показателя целиком определяется стадией болезни на момент постановки диагноза [1, 3]. При локальной форме рака она составляет 92%, при раке с регионарными метастазами – 64%, при раке с отдаленными метастазами – 7%. В 41% случаев диагностика происходит на стадии не распространяющегося за пределы кишки рака, в 43% – рака с метастазами в регионарные лимфатические узлы, в 16% – рака с отдаленными метастазами [3]. За рубежом структура выявляемости колоректального рака по стадиям сходная. Во время первичной диагностики в США у 37% больных рак выявляется без метастазов, у 28% – с регионарными метастазами и у 35% – с отдаленными [1]. В Республике Беларусь аналогичные показатели ранней диагностики колоректального рака также неудовлетворительные. Так, в 1995 г. только у 29,7% больных этот диагноз установлен на 1-2 стадиях заболевания, в то время как у 32,0% пациентов диагностирован уже на 4 стадии [1]. В 2003 г. аналогичные показатели составили 50,0% и 21,6% соответственно [2].

Даже исходя из этих цифр, приходится признать, что в половине случаев диагностика колоректального рака запаздывает. В то же время существуют надежные доказательства того, что снижение уровня смертности от колоректального рака может быть достигнуто путем выявления и лечения ранних его форм наряду с выявлением и удалением аденоматозных полипов [4]. Применение широкомасштабных эндоскопических и рентгенологических методов обследования в этих целях потребовало бы значительных экономических затрат от общества, что не реально на сегодняшний день. Так, при проведении колоноскопии в качестве скрининговой программы 1 раз в 10 лет стоимость продления жизни больного колоректальным раком на один год составляет $9000–$22000 [4]. Нельзя не учитывать при этом и негативное отношение практически здоровых людей к инвазивным методам диагностики. Для проведения массового профилактического обследования населения необходим экономически целесообразный, неинвазивный метод, который позволил бы заподозрить заболевание и указал на необходимость углубленного обследования. По мнению большинства исследователей, таким методом в настоящий момент является тест на скрытую кровь в кале, основанный на гваяковой реакции, модернизированный Грегором и названный «гемоккульт-тест». Гемоккульт-тест позволяет снизить смертность от колоректального рака на 15-33% [5]. Тем не менее, несмотря на то, что чувствительность гемоккульт-теста к колоректальному раку превышает 60%, при ранних его формах она невысока и не достигает даже 30% [5]. В то же время гемоккульт-тест не в состоянии выявить до 59% аденом толстой кишки [1], что создает благоприятные условия сначала для их перерождения в аде-

нокарциному, а в дальнейшем и для прогрессирования самой злокачественной опухоли [5]. По этой причине поиск простых неинвазивных способов ранней диагностики колоректального рака, определяющих показания к проведению эндоскопического исследования, является попрежнему актуальным.

Целью нашего исследования явилось изучение диагностических возможностей иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в скрининговой диагностике колоректального рака в сравнении с гемокульт-тестом.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 58 больных колоректальным раком (средний возраст 65,88±12,11 лет), 37 пациентов с полипами кишечника (средний возраст 62,16±2,17 лет), 57 больных синдромом раздраженного кишечника (средний возраст 50,05±14,87 лет) и 26 здоровых добровольцев (средний возраст 59,68±18,28 лет).

Диагностика рака и полипов толстой кишки производилась с помощью колоноскопии со взятием биопсии. Использовались общепринятые эндоскопические визуальные признаки диагностики патологии толстой кишки [7]. Морфологическая верификация включала гистологическое исследование биоптатов кишки и микроскопию препаратов из операционного материала [8].

Гистологическая классификация опухолей произведена в соответствии с рекомендациями ВОЗ (№ 15 ВОЗ, Женева, 1981): опухоли подразделены на высоко-, умеренно-, низко-дифференцированные аденокарциномы и недифференцированные новообразования [9]. Выделение стадий колоректального рака осуществляли, основываясь на разработанной Международным Противораковым Союзом системой TNM: T (tumor) – первичная опухоль, N (nodulus) – региональные лимфатические пути, M (metastasis) – метастазы [10].

Среди больных колоректальным раком было 29 женщин и 29 мужчин. У 24 больных колоректальным раком опухоль локализовалась в прямой кишке, у 19 – в левых отделах толстой кишки и поперечной ободочной кишке, у 12 – в правых отделах толстой кишки, и у 3 пациентов был обнаружен синхронный рак толстой кишки. При гистологическом исследовании у 54 больных была выявлена аденокарцинома толстой кишки различной степени дифференцировки (высокодифференцированная – 8, умереннодифференцированная – 34, низкодифференцированная – 12) и у 4 пациентов – недифференцированное новообразование. Распространенность опухоли была следующей: T_1 – у 3 больных, T_2 – у 6, T_3 – у 13 и T_4 – у 36 пациентов.

Здоровые добровольцы, не имевшие симптомов заболевания кишечника и не подвергавшихся абдоминальным хирургическим вмешательствам, составили группу контроля.

Всем больным синдромом раздраженного кишечника диагноз был выставлен на основании Римских II критериев, а также клинически определено отсутствие иной органической патологии. Для исключения синдромосходной патологии пациентам проводились также дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования (ирригоскопия, ректороманоскопия и/или колоноскопия, копрологическое исследование, микробиологический анализ кала, биохимический анализ крови на сахар, общий белок, трансаминазы, билирубин, креатинин), по показаниям – фиброгастроскопия, рентгеноскопия желудка, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, дуоденальное зондирование.

Наличие гемоглобина в кале определялось с помощью гемоккульт-теста, произве-

денного фирмой «gabOkkult» (Германия), и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале наборами фирмы «Biotech Atlantic, Inc.» (США).

Гемоккульт-тест, действие которого основано на клее «гваяк», который может окисляться в присутствии пероксидазы и перекиси водорода, проводили с пробами, взятыми из 3 последовательных дефекаций спустя 3 дня после исключения из употребления пищевых продуктов и лекарственных средств, искажающих результаты исследования.

Иммунохимические тесты на скрытую кровь в кале, основанные на иммунологической реакции с человеческим гемоглобином, не требуют специальной диеты и ограничения приема медикаментов. Кал для постановки иммунохимических тестов забирали из одной дефекации без соблюдения больным предварительной диеты. Чувствительность теста составляет 50 нг гемоглобина человека на 1 мл кала или 12,5 мкг гемоглобина на 1 г кала. Если невозможно было выполнить тест сразу же после взятия образца, то образец хранился в течение одной недели в плотно закрытом приемнике при температуре от 2 до 8°С.

Статическая обработка данных проведена с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6 фирмы StatSoft Inc.(США). Для анализа различия частот в двух независимых выборках использовался двусторонний тест точного критерия Фишера. Выявление статистической взаимосвязи между качественными признаками производилось по таблицам сопряженности с помощью метода Пирсона. Для анализа точности диагностического метода использовались общепринятые диагностические характеристики [11]. Сравнение диагностических характеристик проводили с использованием критериев МакНемара. Статистически значимыми считали различия при уровне $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что тесты на скрытую кровь в кале оказались положительными у 44 больных колоректальным раком, у 19 пациентов с полипами кишечника, у 8 больных синдромом раздраженного кишечника и у 4-х здоровых добровольцев. Это составило 75,9%, 51,4%, 18,6%, 12,5% от общего числа обследуемых в каждой из групп соответственно.

Гемоккультет-тест был положительным у 14 из 26 больных колоректальным раком, 7 из 19 пациентов с полипами кишечника, 1-го из 20 здоровых добровольцев и у 6 из 17 больных синдромом раздраженного кишечника.

Иммунохимический тест показал скрытую кровь в кале у 30 из 32 больных колоректальным раком, у 12 из 17 пациентов с полипами кишечника, у 3 из 5 здоровых добровольцев и 2 из 40 больных синдромом раздраженного кишечника (табл. 1).

Вычисление двустороннего варианта точного критерия Фишера показало, что положительная проба на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных колоректальным раком по сравнению с пациентами, имеющими полипы толстой кишки, здоровыми добровольцами ($p<0,05$) и больными синдромом раздраженного кишечника ($p<0,05$). При сравнении группы больных колоректальным раком с группой пациентов, не имеющих органической патологии толстой кишки (синдром раздраженного кишечника и здоровые добровольцы), также обнаружены достоверные различия ($p<0,05$).

Используя метод Пирсона, мы не обнаружили наличие ассоциации между частотой выявления положительной пробы на скрытую кровь в кале при колоректальном раке и полом ($\chi^2= 1,04$; $p>0,05$) больных, их возрастом ($\chi^2 = 3,58$; $p>0,05$), локализацией опухоли в толстой кишке ($\chi^2 = 1,62$;

Таблица 1

Результаты определения скрытой крови в кале у обследованных больных

Характер патологии	Гемоккульт-тест		Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале	
	Положительный	Отрицательный	Положительный	Отрицательный
Колоректальный рак	14	12	30	2
Полипы кишечника	7	13	12	5
Синдром раздраженного кишечника	6	11	2	38
Здоровые добровольцы	1	19	3	2

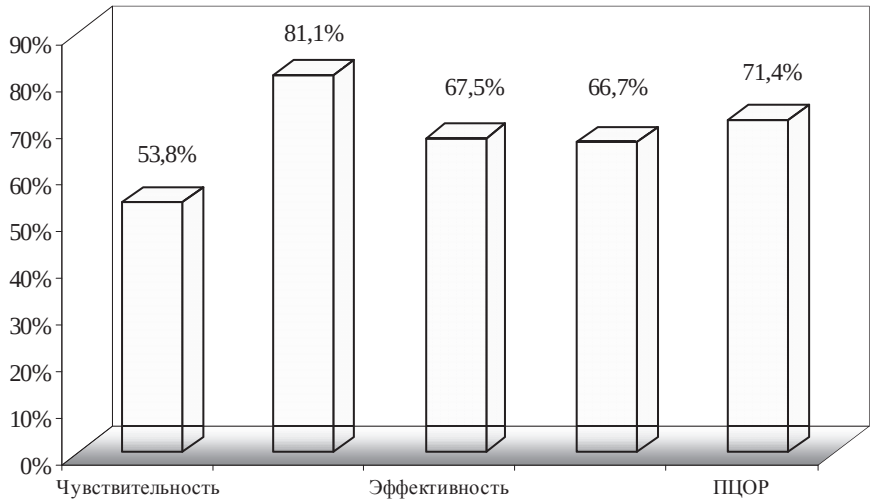
$p>0,05$), а также степенью ее дифференцировки ($\chi^2 = 0,33$; $p>0,05$) и стадией процесса ($\chi^2= 3,51$; $p>0,05$).

Чувствительность гемоккульт-теста в диагностике колоректального рака составила 53,8%, специфичность – 81,1%, эффективность – 67,5%, точность – 69,8%, прогностическая ценность положительного результата – 66,7%, прогностическая ценность отрицательного результата– 71,4% (рис. 1). Количество ложноположительных результатов, по нашим данным, составило 18,9%.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Учитывая, что биохимической основой этого теста является индикация активности пероксидазы, что делает возможным обнаружение гемоглобина, миоглобина, гема, а также и негемовых пероксидаз в слайдах–отпечатках кала больного, реакция приводит к большому числу ложноположительных ответов – 19–21% [8]. Для повышения специфичности методики обследуемые должны в течение трех дней перед проведением теста соблюдать специальную диету с ограничением продуктов, содержащих пероксидазу (мясо, сырые овощи, например, редис, турнепс, брокколи), а также избегать приема некоторых лекарственных средств (препараты железа, аскорбиновая кислота и др.), что делает применение подобных программ обременительным для пациентов. Проба имеет чувствительность на уровне 53–82% [1], что было показано на примере нескольких контролируемых исследований в ряде Европейских стран. При проведении подобной программы в Дании во время первичного скрининга был пропущен каждый второй рак ободочной кишки [12], в Великобритании — каждый третий [13], а по результатам небольшого исследования в Швеции — более трех случаев из четырех [14].

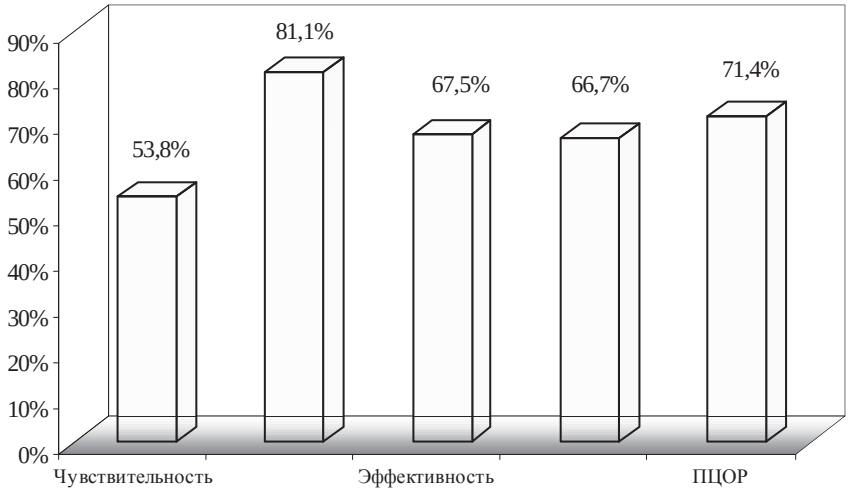
Таким образом, недостатки гваякового теста на скрытую кровь в кале многочисленны и включают обременительное соблюдение диеты, длительный и неудобный забор кала, невысокую чувствительностью и издержки, связанные со специфичностью теста.

Чувствительность иммунохимического теста в диагностике колоректального рака



Примечание: ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Рис. 1. Диагностические характеристики гемоккульт-теста в скрининговой диагностике колоректального рака.



Примечание: ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

Рис. 2. Диагностические характеристики иммунохимического теста на скрытую кровь в кале в скриниговой диагностике колоректального рака

оказалась равной 93,8%, специфичность – 88,9%, эффективность – 91,4%, точность – 90,9%, прогностическая ценность положительного результата – 85,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,2% (рис.2). Количество ложноположительных результатов, по нашим данным, составило 11,1%, а ложноотрицательных – 6,3%.

Полученные нами данные также согласуются с результатами других исследований. Чувствительность иммунохимического теста, по данным различных авторов, весьма вариабельна и колеблется в пределах 26-95%, специфичность приближается к 90%. [1]. Биохимической основой данной пробы является иммунореакция с человеческим гемоглобином: гемагглютинация и поздние агглютининовые тесты, поэтому тест не реагирует с нечеловеческим гемоглобином и пероксидазой, содержащейся в овощах и фруктах, что исключает зависимость от соблюдения предварительной диеты. Количество ложноположительных результатов, по литературным данным, стремится к 5% [1].

Гемоккульт-тест в нашем исследовании уступал иммунохимическому тесту на скрытую кровь в кале по диагностической точности в выявлении колоректального рака ($p<0,05$, критерий МакНемара). Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале превосходил гемоккульт-тест по чувствительности($p<0,05$, критерий МакНемара), в то время как его специфичность, имеющая по отношению к раку толстой киши такую же тенденцию к росту, не достигла различий, соответствующих статистической значимости($p>0,05$, критерий МакНемара).

Таким образом, основным достоинством иммунохимического теста на скрытую кровь в кале следует отнести его высокую диагностическую точность. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, будучи несколько дороже гемоккульт-теста по стоимости, благодаря отсутствию зависимости от соблюдения предварительной диеты, повысит приверженность пациента к проведению исследования, а также, в результате своей высокой диагностической точности, позволит сделать скрининговую диагностику колоректального рака экономически более выгодной [5, 12]. В то же время гемоккульт-тест обладает менее высокой диагностической точностью в диагностике рака толстой кишки, чем иммунохимический тест на скрытую кровь в кале. Одновременно гемоккульт-тест, согласно нашим данным и результатам других исследований [13, 14] дает по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале большее количество ложноположительных проб, что делает скрининговую диагностику колоректального рака более дорогостоящей. Недостатки гемоккульт-теста, включающие обременительное соблюдение диеты, длительный и неудобный забор кала, невысокую чувствительностью и издержки, связанные со специфичностью теста, делают его применение в скрининговой диагностике колоректального рака менее предпочтительным по сравнению с иммунохимическим тестом на скрытую кровь в кале. Иммунохимический тест на скрытую кровь в кале, будучи несколько дороже гемоккульт-теста по стоимости, благодаря отсутствию зависимости от соблюдения предварительной диеты, повысит приверженность пациента к проведению исследования, а также, в результате своей высокой диагностической точности, позволит сделать скрининговую диагностику колоректального рака экономически более выгодной.

Выводы

1. Положительный результат как гемоккульт-теста, так и иммунохимического теста на скрытую кровь в кале достоверно чаще встречается у больных колоректальным раком и полипами толстой кишки, чем у па-

циентов с синдромом раздраженного кишечника и здоровых добровольцев ($p<0,05$), что позволяет проводить дифференциальную диагностику между синдромом раздраженного кишечника и неоплазиями толстой кишки.

2. Установлено, что чувствительность гемоккульт-теста в диагностике колоректального рака равна 53,8%, специфичность – 81,1%, эффективность – 67,5%, точность – 69,8%, прогностическая ценность положительного результата – 66,7%, прогностическая ценность отрицательного результата– 71,4%.

3. При использовании иммунохимического теста в чувствительность диагностики колоректального рака составила 93,8%, специфичность – 88,9%, эффективность – 91,4%, точность – 90,9%, прогностическая ценность положительного результата – 85,7%, прогностическая ценность отрицательного результата – 95,2%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова, Е.И. Скрининг колоректального рака (литературный обзор) / Е.И. Михайлова [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2004. – № 2. – С. 79-82.
2. Трапезников, Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) / Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. – М.: Медицина, 2001. – 52 с.
3. Поляков, С.М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1994-2003 / С.М. Поляков, К.В. Мощик, Л.Ф. Левин; под ред. А.А. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2004. – 203 с.
4. Kronberg, O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal occult blood test at funen in Denmark / O. Kronberg [et al.] // Lancet. – 2000. – № 5. – P. 1134–1137.
5. St. John, D.S.B. Stool occult blood testing for colorectal cancer: a critical analysis / D.S.B. St. John, G.P. Young // Practical Gastroenterology. – 1992. – № 8. – P. 19–23.
6. Gazelle, G.S. Screening for colorectal cancer / G.S. Gazelle, P.M. Mcmahon, F.J. Scholz // Radiology. – 2000. – Vol. 215, № 2. – P. 327 – 335.
7. Савельева, В.С. Руководство по клинической эндоскопии / В.С. Савельева [и др.]; под ред. В.С. Савельева, В.М. Буянова, Г.И. Лукомского. – М.: Медицина, 1985. – 544 с.
8. Краевский, Н.А. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: в 2 т. / Н.А. Краевский [и др.]; под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянникова, Д.С. Саркисова. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 688 с.
9. Ивашкин, В.Т. Краткое руководство по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин [и др.]; под ред. В.Т. Ивашкина, С.И. Рапопорта, Ф.И. Комарова. – М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2001. – 457 с.
10. Кратенок, В.Е. Атлас TNM: Иллюстрированное руководство по TNM. pTNM–классификация злокачественных опухолей / В.Е. Кратенок [и др.]; пер. под общ. ред. В.Е. Кратенка, Е.А. Короткевича. – 4-е изд. – Минск: Бел. Центр науч. мед. информации, 1998. – 381 с.
11. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
12. Kronborg, O. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test / O. Kronborg [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1989. – № 24. – P. 599–606.
13. Hardcastle, J.D. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer: results for the first 107,349 subjects / J.D. Hardcastle [et al.] // Lancet. – 1989. – № 1. – P. 1160–1164.
14. Kewenter, J. Screening and rescreening for colorectal cancer: a controlled trial of fecal occult blood testing in 27,700 subjects / J. Kewenter [et al.] // Cancer. – 1988. – Vol. 62. – P. 645–651.

Поступила 20.09.2006 г.