

ГВАЯКОВЫЕ И ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ НА СКРЫТУЮ ФЕКАЛЬНУЮ КРОВЬ В СКРИНИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

В. Рубцов,
Ю. Чалык, доктор медицинских наук, профессор
Саратовский государственный медицинский университет
E-mail: rubzov999@yandex.ru

Согласно данным многочисленных исследований, проведенных в разных странах, определение скрытой фекальной крови (СФК) – эффективный метод скрининга колоректальных новообразований, позволяющий реально снизить смертность от рака толстой кишки. Иммунохимические тесты на СФК отличаются от гваяковых тестов большей диагностической эффективностью и лучшей переносимостью. При выборе стратегии скрининга колоректальных новообразований целесообразно отдать предпочтение современным фекальным иммунохимическим тестам.

Ключевые слова: колоректальные полипы, колоректальный рак, скрининг, скрытая фекальная кровь, фекальные иммунохимические тесты.

Основная цель скрининга в онкопроктологии – раннее активное выявление бессимптомного рака. Скрининговый метод по сути своей должен быть информативным, недорогим, простым, безопасным и массовым [2, 3]. В той или иной степени этим требованиям соответствует анализ на скрытую фекальную кровь (СФК).

Обнаружение фекальной экскреции гема в качестве метода скрининга обусловлено склонностью колоректальных раковых опухолей и аденоматозных полипов к микрокровотечению. Основным фактором, нарушающим комплаентность, является необходимость соблюдения определенных диетических ограничений в период тестирования.

В 3 рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) показано, что скрининговое тестирование на СФК способствует снижению смертности от колоректального рака (КРР) на 30% [2].

Фекальные иммунохимические тесты (ФИТ) в отличие от гваяковых тестов (ГТ) специфичны только к гемоглобину человека, не требуют диетических ограничений и не дают ложноотрицательных результатов при высоком содержании в пище витамина С, блокирующего пероксидазную реакцию. В связи с расщеплением белка глобина пищеварительными ферментами в проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ФИТ также более специфичны для диагностики кровотечения из дистальных отделов ЖКТ, а соответственно – и для обнаружения КРР [8]. Наконец, взятие проб кала для ФИТ менее обременительно, чем для ГТ, что делает их более приемлемыми для пациента [12].

Как показало обширное обсервационное исследование, проведенное в 2008 г. В. Levin и соавт. [12], ежегодный скрининг КРР иммунохимическим методом приемлем у бес-

симптомных пациентов средней группы риска (≥ 50 лет). В случае положительной реакции на СФК следует выполнить колоноскопию с целью ранней уточняющей диагностики полипов и рака толстой кишки. Взрослое население должно быть хорошо информировано о том, что ежегодное проведение скрининговых мероприятий (ФИТ в сочетании с профилактической колоноскопией) необходимо для достижения наилучших результатов в ранней диагностике, снижения заболеваемости и смертности от КРР.

Количественные ФИТ обладают тем преимуществом, что при них положительная реакция на СФК градуируется. Это позволяет вносить соответствующие коррективы в программу скрининга. Z. Levi и соавт. (2007) показали преимущества количественного теста при обоснованном ограничении положительной реакции. Уровень фекального гемоглобина при большинстве некрупных аденом был < 75 нг/мл [4].

В систематический обзор, опубликованный в 2008 г. E. Whitlock и соавт. [13], было включено 9 когортных исследований, оценивающих ФИТ, включая HemeSelect and FlexSure. Авторы пришли к заключению, что ФИТ обладают более высокой чувствительностью, чем ГТ Hemoccult II, и схожей с ним специфичностью и могут составлять рациональную альтернативу ГТ в скрининге КРР. Результаты систематического обзора E. Whitlock и соавт. учтены в 2008 г. Американской специальной комиссией по профилактике (US Preventive Services Task Force) при создании рекомендаций по скринингу КРР.

В 2009 г. L. Hol и соавт. [14] провели РКИ, в котором сравнили ФИТ и ГТ на СФК. Никаких диетических или медикаментозных ограничений не было. Применялись ГТ Hemoccult II и ФИТ OCSensor Micro, для которого требовалась единственная проба кала после 1 дефекации. Положительный результат теста означал уровень фекального гемоглобина ≥ 50 нг/мл. При положительном результате ФИТ или ГТ в последующем выполнялась колоноскопия. Чувствительность или специфичность в данном исследовании не измерялись. Окончательные данные исследования показали, что OCSensor Micro реагировал лучше Hemoccult II на КРР и развитые аденомы (advanced adenomas) при уровнях гемоглобина от 50 до 200 нг/мл.

P. Rozen и соавт. (2009) [11] показали, что для колоректальных новообразований значительных размеров качественный иммунохимический анализ на СФК гораздо более специфичен, чем ГТ. Это обуславливает уменьшение числа колоноскопий, необходимых для обнаружения новообразований.

Результаты систематического обзора, проведенного в 2009 г. M. Mujoomdag и соавт. [10] по заказу Канадского агентства по лекарственным препаратам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), свидетельствуют о том, что ФИТ как метод скрининга колоректальных новообразований эффективнее ГТ. В заключительных выводах обзора подчеркивается, что ФИТ HemeSelect, FlexSure ОВТ и ОС-Sensor Micro продемонстрировали более высокие диагностические возможности, чем ГТ. Во всех рассмотренных исследованиях, посвященных сравнению ФИТ с другими скрининговыми тестами, включая ГТ, показано, что ФИТ имеют более высокий показатель комплаенса. Связанные с ФИТ затраты, пороговый уровень определяемого гемоглобина, а также значение исследования для последующего назначения колоноскопии или гибкой сигмоидоскопии, по мнению авторов обзора,

указывают на приемлемость ФИТ как метода скрининга колоректальных новообразований.

За последние годы в России опубликована лишь 1 работа о диагностической значимости ФИТ в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки [1]. Показатель чувствительности ФИТ в выявлении колоректальных полипов больших размеров (≥ 1 см) – 57,1%, а показатель специфичности – 95,56%. Авторы также пришли к заключению о более высокой диагностической значимости ФИТ, чем ГТ, в выявлении полипов толстой кишки.

В 2010 г. корейские исследователи D. Park и соавт. [7] сообщили о результатах сравнительной оценки эффективности ГТ и количественного ФИТ для скрининга КРР. Были изучены результаты обследования 770 пациентов из группы среднего риска, прошедших как колоноскопию, так и одновременное тестирование на СФК с помощью ГТ Hemoccult II (Berkman Coulter, Fullerton, CA) и ФИТ OC-SENSA MIKRO (Eiken Chemical, Tokyo, Japan). Диагностическая ценность количественного ФИТ для обнаружения развитой колоректальной неоплазии (advanced colorectal neoplasia) оценивалась по 3 критериям: чувствительность, специфичность и вероятность обнаружения. Чувствительность и специфичность ГТ при обнаружении крупных аденом, рака и развитых колоректальных неоплазий составили соответственно 13,6 и 92,4%; 30,8 и 92,4%; 16,7 и 92,9%, количественного ФИТ (100 нг/мл) – 33,9 и 90,6%; 84,6 и 89,8%; 43,7 и 91,9%. Таким образом, ФИТ более чувствителен при обнаружении рака и развитых неоплазий толстой кишки, чем ГТ.

В 2009 г. S. Hundt и соавт. [9] опубликовали результаты проспективного исследования, в котором сравнивалась эффективность 6 качественных ФИТ при обнаружении колоректальных аденом. В исследование были включены 1319 пациентов из группы среднего риска по КРР (средний возраст – 63 года, 50% – мужчины). Результаты тестирования верифицировались методом профилактической колоноскопии. Показатели диагностической эффективности тестов колебались в широких пределах. У 2 лучших по производительности тестов (immocARE-C, Germany, и FOB advanced, Germany) чувствительность при обнаружении развитых аденом (advanced adenomas) составила соответственно 25 и 27%, а специфичность – 97 и 93%. Авторы пришли к выводу, что качественные ФИТ в будущем могут стать методом выбора для скрининга КРР, так как демонстрируют более высокую производительность при обнаружении предраковых поражений по сравнению с ГТ. Однако диагностическая эффективность ФИТ разных производителей колеблется в широких пределах, что обуславливает тщательный выбор теста.

Оригинальное исследование было выполнено в 2011 г. U. Naug и соавт. [15]. Изучалась сравнительная характеристика чувствительности и специфичности количественного ФИТ при обнаружении advanced colorectal neoplasia в зависимости от их локализации в правой или левой половине толстой кишки. На основании тестирования 2310 пациентов, которым впоследствии проведена колоноскопия, получены показатели чувствительности соответственно 33 и 20% при лево- и правосторонней локализации неоплазий на фоне показателя специфичности 95%.

В 2010 г. S. Neitman и соавт. [6], используя модель Маркова, выполнили сравнительный анализ целесообразности затрат на скрининг: ежегодное использование ГТ или ФИТ; определение фекальной опухолевой ДНК 1 раз

Colon View

ЭКСПРЕСС-ТЕСТ



РЕЗУЛЬТАТ ЗА
5 – 15 мин

Тест Colon View Hb и Hb/Hp

– фекальный иммунохимический тест (ФИТ) на скрытую кровь человека.

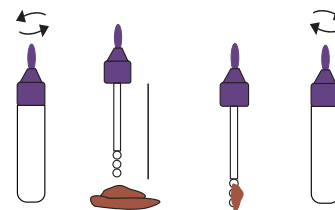
Это II поколение иммунохимических тестов для обнаружения гемоглобина человека (Hb) и комплекса гемоглобин/гаптоглобин (Hb/Hp) в образцах стула.

Тест предназначен для скрининга колоректального рака и крупных аденом. Почти все колоректальные опухоли развиваются из крупных аденом; их удаление является эффективным способом предотвращения колоректального рака.

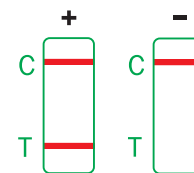
При прохождении кала по кишечнику Hb частично деградирует. Тесты FOB на Hb обнаруживают только неповрежденные молекулы Hb, в то время как деградированный Hb образует устойчивый комплекс с Hp и может быть обнаружен только с помощью специально разработанного теста на Hb/Hp.

Сочетание 2 тестов (Hb и комплекса Hb/Hp) обеспечивает повышение чувствительности в обнаружении аденом и колоректального рака, особенно расположенного в проксимальных отделах кишечника.

Сбор образцов кала



Тестирование



5–10 мин

- Быстрый и надежный
- Специфичен для крови человека
- Не требует ограничения в питании
- Один тест содержит 2 тест-полоски: Hb и Hb/Hp-комплекс
- Имеется возможность количественной интерпретации результата при помощи ридера
- Результат за 5–15 мин

в 3 года; проведение гибкой сигмоидоскопии или виртуальной колоноскопии 1 раз в 5 лет и колоноскопии 1 раз в 10 лет. Опираясь на данные предварительных исследований, по способности к обнаружению рака и аденом ФИТ классифицировали на малоэффективные, умеренно эффективные и высокоэффективные. Оценивались: пожизненные затраты; число раковых образований; число случаев смерти от рака; число прожитых лет; качество жизни; соотношение пользы и затрат. Ежегодное тестирование с применением умеренно эффективного ФИТ оказалось наиболее результативным и экономичным. На протяжении жизни 100 тыс. пациентов из группы среднего риска по КРП число раковых образований уменьшилось с 4857 до 1782, а число связанных с раком смертельных случаев — с 1393 до 457. При этом экономия денежных средств составила 68 долларов США на 1 пациента. Авторы пришли к заключению, что скрининг с помощью ФИТ больше снижает риск возникновения КРП и смертность от него, а также финансовые затраты на здравоохранение, чем прочие стратегии скрининга и отсутствие скрининговых мероприятий.

Масштабное исследование, в котором приняли участие лица 50–69 лет, не предъявляющие жалоб на желудочно-кишечные расстройства, было выполнено E. Quintero и соавт. (2012) [5]. Авторы сравнили результаты однократной колоноскопии у 26 703 пациентов и результаты проводимого 1 раз в 2 года ФИТ на СФК у 26 599 пациентов. Главным критерием оценки результатов было число случаев смерти от КРП за 10 лет наблюдения. При проведении исследования учитывали согласованность метода обследования с пациентом (комплаентность), частоту диагностических находок и тяжелых осложнений к моменту завершения обследования. Пациенты оказались более терпимы к скринингу методом ФИТ, чем к проведению колоноскопии. Поэтому показатель участия в исследовании был выше в группе ФИТ: 34,2 против 24% в группе колоноскопии ($p < 0,001$). КРП выявлен у 30 (0,1%) пациентов при проведении колоноскопии и у 33 (0,1%) пациентов при выполнении ФИТ, что свидетельствует в пользу высокой диагностической значимости последнего. Аденомы с повышенным потенциалом злокачественности были выявлены у 514 (1,9%) пациентов при колоноскопии и у 231 (0,9%) — при ФИТ, аденомы с низким потенциалом злокачественности — соответственно у 1109 (4,2%) и 119 (0,4%) пациентов. Последние данные свидетельствуют о неоспоримых преимуществах колоноскопии в диагностике полипов.

Таким образом, результаты многочисленных научных исследований свидетельствуют о значимых преимуществах иммунохимических тестов на СФК перед ГТ. Поэтому практическая реализация системы раннего выявления колоректальных новообразований (иммунохимический скрининг в сочетании с эндоскопическим обследованием лиц из группы повышенного риска) представляется наиболее рациональной и перспективной.

Литература

1. Михайлова Е.И., Тимашова В.Р. Иммунохимический тест в неинвазивной диагностике полипов толстой кишки // *Новости хирургии.* — 2009; 17 (1): 62–9.
2. Секачева, М.И., Ивашкин В.Т. Скрининг колоректального рака в России // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003; 13 (4): 44–9.
3. Вилянский П. и др. Скрининг в массовых профилактических осмотрах // *М.: Медицина, 1987; 160 с.*
4. Levi Z. et al. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006; 23: 1359–64.
5. Quintero E. et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening // *N. Engl. J. Med.* — 2012; 366: 697–706.
6. Heitman S. et al. Colorectal Cancer Screening for Average-Risk North Americans: An Economic Evaluation // *PLoS Med.* — 2010; 7 (11): 370–6.
7. Park D. et al. Comparison of Guaiac-Based and Quantitative Immunochemical Fecal Occult Blood Testing in a Population at Average Risk Undergoing Colorectal Cancer Screening // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010; 105: 2017–25.
8. St. John D. et al. Evaluation of new occult blood tests for detection of colorectal neoplasia // *Gastroenterology.* — 1993; 104: 1661–8.
9. Hundt S., Haug U., Brenner H. Comparative Evaluation of Immunochemical Fecal Occult Blood Tests for Colorectal Adenoma Detection // *Ann. Intern. Med.* — 2009; 150: 162–9.
10. Mujoomdar M., Cimon K., Spry C. Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: a Systematic Review of Accuracy and Compliance / Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009. — URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0010_FIT_for_colorectal_cancer_L3_e.pdf (access. 03.02.11).
11. Rozen P. et al. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009; 29 (4): 450–7.
12. Levin B. et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: a Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *CA Cancer J. Clin.* — 2008; 58 (3): 1–31.
13. Whitlock E. et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* — 2008; 149 (9): 638–58.
14. Hol L. et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels // *Br. J. Cancer.* — 2009; 100 (7): 1103–10.
15. Haug U. et al. Sensitivity of immunochemical faecal blood testing for detecting left- vs right-sided colorectal neoplasia // *Br. J. Cancer.* — 2011; 104: 1779–85.

GUAIAC AND IMMUNOCHEMICAL FECAL OCCULT BLOOD TESTS FOR COLORECTAL CANCER SCREENING

V. Rubtsov; Professor Yu. Chalyk, MD
Saratov State Medical University

According to numerous studies conducted in different countries, the fecal occult blood (FOB) test is an effective method to screen colorectal neoplasms, which permits an actual reduction in colon cancer mortality. Fecal immunochemical tests (FIT) for FOB differ from guaiac tests in their higher diagnostic efficiency and better tolerance. Preference should be given to current FIT when choosing a colorectal cancer screening strategy.

Key words: colorectal polyps, colorectal cancer, screening, fecal occult blood, fecal immunochemical tests.