

Soolevähi laboratoorsete sõeluuringute võimalused

Kärt Tomberg¹, Karel Tomberg² –

¹Tallinna Diagnostikakeskus, ²Põhja-Eesti Regionaalhaigla

Võtmesõnad: kolorektaalvähk, sõeltestimine, peitveri, DNA määramine

2007. aastal sotsiaalministri kinnitatud riiklik vähistrateegia aastateks 2007–2015 hõlmab kõiki vähitõrje valdkondi: ennetamist, varajast avastamist, sõeluuringuid, ravi ja teadusuuringuid. Strateegia eesmärgiks on saavutada rahvastiku haigestumise ja suremuse püsiv vähenemine pahaloomulistes kasvajatess (1). Eestis on käivitunud emakakaevähi ja rinnavähi sõeluuringute süstemaatilised programmid (2). Selle aasta aprilli lõpus Tallinnas toimunud erialadevahelise koostööseminari „Intestinum“ käigus algatati mõte käivitada Eestis kolorektaalvähi sõeluuringute programm, kasutades teiste maade kogemust ja uuringute tõendus põhised. Artiklis on toodud ülevaade soolevähi laboratoorsetest sõeluuringutest.

Eesti Vähiregistri andmetel oli Eestis käär- ja pärasoolevähk 2004. aastal sageduselt kolmandal kohal meestel eesnäärme- ja kopsuvähi ning naistel rinna- ja nahavähi (v.a melanoom) järel (3). Igal aastal haigestub soolevähi Eestis umbes 700 ja sureb rohkem kui 400 inimest. Kolorektaalvähi suremus on ennetatav haiguse avastamisega selle varases staadiumis enne metastaaaside teket (4). Rohkem kui 95% soolevähkidest areneb aeglaselt, mitme aasta jooksul arenevatest ja kasvavatest polüüpidest (5). Haigestumine on ennetatav kolorektaalsete adenomatoossete polüüptide varase avastamise ja eemaldamisega.

Juba aastakümneid on kasutusel soolevähi sõeluuringuteks sobivad laboratoorsed ja endoskoopilised meetodid. Mitmed maailmas tunnustatud erialaorganisatsioonid on andnud oma soovitusel soolevähi sõeltestimiseks (6–9).

Käesoleva aasta märtsis avaldasid Ameerika onkoloogid, radioloogid ja gastroenteroloogid esimesed kolorektaalvähi sõeltestimise konsensusjuhendid. Selle alusel tunnustatakse soolevähi laboratoorsete sõeltestidena peitvere määramist suure tundlikkusega guajakimeetodil ja suure tundlik-

Tabel 1. Kolorektaalvähi laboratoorsed sõeluuringud asümptomaatilistel keskmise riskiga meestel ja naistel vanuses > 50 a (10)

Analüüs	Sõeltestimise intervall	Soovitused
Peitvere määramine soolevähi suhtes suure tundlikkusega guajakimeetodil	üks aasta	<ul style="list-style-type: none"> • Teha 3 järjestikust peitvere määramist. • Positiivne tulemus on kolonoskoopia näidustuseks.
Peitvere määramine soolevähi suhtes suure tundlikkusega immuunmeetodil	üks aasta	<ul style="list-style-type: none"> • Negatiivne tulemus tuleb iga-aastaselt korrata. • Ühekordne analüüsimine on ebaefektiivne.
DNA määramine väljaheites soolevähi suhtes suure tundlikkusega meetodil	ebaselge	<ul style="list-style-type: none"> • Positiivne tulemus on kolonoskoopia näidustuseks. • Negatiivse tulemuse korral ei ole kordusproovi intervall selge.

Tabel 2. Kliiniliste uuringute tulemused peitvere määramise efektiivsuse kohta kolorektaalvähi suremuse vähendamisel

	Minnesota uuring, Mandel <i>et al.</i> (11)	Inglismaa uuring, Scholefield <i>et al.</i> (12)	Taani uuring, Jorgensen <i>et al.</i> (13)
Uuritavate arv	46 551	150 251	61 933
Uuringu kestus	18 aastat	8 aastat	13 aastat
Suremuse suhteline risk iga-aastase peitvere määramisega	0,67 (0,51–0,83)	ei uuritud	ei uuritud
Suremuse suhteline risk peitvere määramisel üle aasta	0,79 (0,62–0,97)	0,85 (0,74–0,98)	0,82 (0,69–0,97)
Suremuse absoluutse riski vähenemine 1000 inimese kohta	4,6 (iga-aastane skriining) 2,9 (üle-aastane skriining)	0,8	1,8

kusega immuunmeetodil ning uue testina väljaheite DNA määramist (10) (vt tabel 1).

Kõige laialdasemalt kasutatakse kolorektaalvähi varaseks avastamiseks laboratoorsetest testidest **peitvere määramist**. See on mitte-invasiivne ja patsiendisõbralik analüüs, mille tegemiseks ei ole vaja spetsialiseeritud laborit.

Peitvere määramine avastab väljaheitest vere koguses, mida silmaga ei näe. Avastamispiir algab 25–50 µg hemoglobiinist 1 g väljaheite kohta. Analüüsi tundlikkus peitvere suhtes sõltub kasutatavast meetodist. Testi tundlikkuse parandamiseks soolevähi avastamisel on vajalik peitvere kordustestimine, soovitatavalt 3 analüüsi järjestikustest väljaheidetest, sest veritsus pole soolevähi korral pidev ega iga testiga avastatav.

Kirjanduses avaldatud kolm enam tsiteeritud kliinilist uuringut peitvere sõeltestimise efektiivsuse kohta kolorektaalvähi korral on tehtud Minnesotas (11), Inglismaal (12) ja Taanis (13) (vt tabel 2).

Kokku oli uuringutesse kaasatud üle 258 000 inimese. Uuringute tulemusel vähenes suremus soolevähki 15–33% (11–13).

Minnesota uuringus vähenes haigestumine iga-aastase ja võrdväärselt üle ühe aastase sõeltestimise tulemusena 17–20% (11). Edu võti peitub kordusproovide tegemises. Leiti tugev seos positiivsete peitvere tulemuste ja soolevähi haigusjuhtude arvu vahel. Ühe positiivse peitvere tulemuse positiivne ennustusjõud on viis korda väiksem (0,87%) kui kuue positiivse tulemuse (4,53%) korral (11). 13aastase uuringuperioodi vahe-tulemusena selgus, et 49% haigusjuhtudest avastati peitvere sõeltestimise kaudu (14).

Peitvere määramiseks on kasutusel kaks põhimeetodit: guajaki- ja immuunmeetod (vt tabel 3).

Guajakimeetod põhineb värvusreaktsioonil, mis tekib reaktiivis sisalduva vesinikperoksidaasi reageerimisel väljaheite hemoglobiini/heemi peroksidaasisarnase aktiivsuse olemasolul. See test pärineb 19. sajandist, kui Madalmaade füsioloog Van Deen 1864. aastal hakkas kasutama peitvere indikaatorina guajakkki. Eelneva paari sajandi jooksul oli guajakk kasutusel ainult süüfilise ravis (15). Tänapäevastest kommert-

Tabel 3. Kolorektaalvähi sõeluuringute laboratoorsete analüüside võrdlus

	Peitvere analüüs guajakimeetodil	Peitvere analüüs immuunmeetodil	Väljaheite DNA analüüs
Määratav marker	heem	globiin	DNA
Patsiendi ettevalmistus	vajab	ei vaja	ei vaja
Järjestikuste proovide analüüsimise vajadus	jah	jah	ei
Tundlikkus	37,1% (Hemoccult II)(16) 79,4% (Hemoccult II Sensa) (15) 81% kordusproovidel (11)	66% (17)	52–91% (19, 20)
Spetsiifilisus	97,7% (Hemoccult II)(16) 86,7% (Hemoccult II Sensa) (16)	95% (17)	94,4% (19, 20)
Efektiivsus soolevähki suremuse vähendamisel	kliiniliste uuringutega tõestatud 15–33% (11, 12, 13)	uuritud puuduvad	uuritud puuduvad

siaalsetest peitvere testidest võeti esimesena kasutusele Hemocult 1970. aastatel.

Guajakimeetod ei ole spetsiifiline ainult inimese hemoglobiini suhtes, mistõttu mitmed tegurid mõjutavad analüüsi tulemust. Peitvere määramine guajakimeetodil nõuab patsiendilt spetsiaalset ettevalmistust. Valepositiivseid tulemusi annab toidus sisalduv heem (looma- ja linnuliha, kala), taimede (kaalikas, mädarõigas, spargelkapsas) peroksidaasid ning reaktsiooni inhibeerib suures annuses (> 250 mg) C-vitamiini eelnev tarvitamine. Valepositiivseid tulemusi annavad ka mitte soolevähist tingitud veritsused seedetraktis: mao- ja kaksteistsõrmiksoolehaavandid, aspiriini või NSAIDide kasutamisest tingitud limaskesta veritsused, sooletrakti alumise osa veritsus angiodüsplaasiate või hemorroidide tõttu. Sellest tulenevalt peab patsient uuringu eel 3 päeva jooksul vältima liha, teatud puu- ja köögiviljade söömist, C-vitamiini ja C-vitamiinirikaste mahlade, aspiriini, NSAIDide kasutamist.

Testi tundlikkus kolorektaalvähi suhtes kahe guajakimeetodi, Hemocult II ja Hemocult II Sensaga saadud tulemustes on vastavalt 37,1% ja 79,4% ning spetsiifilisus 97,7–86,7% (15). Kordusproovide puhul on tundlikkus parem: kuni 81% (11).

Guajakimeetodil peitvere korduv määramine on kliiniliste uuringutega tõestatud efektiivne kolorektaalvähi haigestumise ja suremuse vähendamisel. Haigestumise vähenemine on seotud soole adenoomide varase avastamise ja eemaldamisega kolonoskoopia käigus.

Immuunmeetodil peitvere määramise kommertsiaalsed analüüsid tulid kasutusele umbes 10 aastat hiljem kui guajakimeetod, s.o 1980. aastatel. Sellel meetodil on mitmeid eeliseid guajakimeetodi ees. Test põhineb mono- või polüklooraalsete antikehade reaktsioonil inimese verest pärineva globiini. Antikehad ei reageeri loomse hemoglobiini ega taimede peroksidaasidega, mistõttu pole testi tegemise eel vaja patsiendil kinni pidada spetsiaalsetest dieedinõuetest. C-vitamiini tarvitamine ei mõjuta analüüsi

tulemust. Globiin laguneb seedetrakti ülemise osa ensüümide toimel, seega annavad positiivse tulemuse peamiselt jäme- ja pärasoole veritsused. Valepositiivseid tulemusi põhjustavad mittekasvajatest tingitud seedetraktiveritsused.

Seni pole tehtud ühtegi kliinilist uuringut, et tõestada immuunmeetodil põhineva peitvere määramise efektiivsust kolorektaalvähi haigestumise ja suremuse vähendamisel.

Jaapanis 20 aasta jooksul tehtud uuringus saadi umbes 22 000 asümptomaatilise inimese peitvere määramisel immuunmeetodil põhineva analüüsi tundlikkuseks vähi suhtes 66% ja spetsiifilisuseks 95% (17). Kõik patsiendid kontrolliti kolonoskoopial. Analoogetel uuringul, kus uuriti 1000 patsienti, kes olid suunatud kolonoskoopiale kliiniliste sümptomite või perekonna koormatud anamneesi tõttu, saadi kolme järjestikku võetud proovi tundlikkuseks isegi 94% ja spetsiifilisuseks soolevähi suhtes 87,5% (18).

Väljaheite skriining DNA mutatsioonide suhtes (vt tabel 3). Kolorektaalvähi kartsinogeneesisiga seotud DNA mutatsioone on palju kirjeldatud ning mõte nende rakedamisest kolorektaalvähi varaseks avastamiseks on olnud uurimisobjektiks pikka aega. Vähirakud eritavad pidevalt muutunud DNAGA rakke soolevalendikku ning praegu on võimalik neid väljaheitest määrata prekliinilise ja kliinilise soolevähi avastamiseks. Ei ole ühte kindlat geenimutatsiooni või nende kombinatsiooni, mis esineks iga soolevähi või adenoomi korral. Optimaalse tundlikkuse saavutamiseks on vajalik mitme mutatsiooni koosmääramine.

DNA määramise eeliseks on selle stabiilsus väljaheites, pidev eritumine ja DNA avastatavus imeväikestes kogustes. Analüüsi tegemine on mitteinvasiivne, patsiendisõbralik ning DNA pideva eritumise tõttu piisab ühest proovist. Testi tundlikkus soolevähi suhtes on erinevate uuringute tulemusel 52–91% ja adenoomide suhtes 15–82% (19, 20). 2004. aastal avaldatud prospektiivses uuringus võrreldi DNA mutatsioonide määramise efektiivsust peitvere määramisega. Selle

tulemusena avastati DNA mutatsioonide paneeliga 52% kolorektaalvähi juhtudest ja peitvere määramisega vaid 13%. Kahjuks kasutasid uurijad peitvere määramiseks teadaolevalt väikse tundlikkusega guajakimeetodit (Hemoccult II). Spetsiifilisus oli mõlema meetodi puhul võrreldav, vastavalt 94,4 ja 95,2%. Väljaheite DNA ja peitvere tundlikkus oli väike adenoomide suhtes (15,1% ja 10,7%). Valepositiivseid tulemusi saadi DNA määramisel 5,6%-l juhtudest (20).

Väljaheite DNA määramise kitsaskohtadeks on praegu uuringu hind ja DNA mutatsioonide optimaalne valik. Ei ole kindlat seisukohta, kas DNA mutatsioonidega samaaegne peitvere määramine parandaks tundlikkust soolevähi suhtes spetsiifilisust kahjustamata. Samuti puuduvad kindlad soovitusel kordusproovide tegemise sageduse kohta kolorektaalvähi sõeltestimiseks. Probleeme tekitab valepositiivsete tulemuste tõlgendamine, patsiendile soovitude andmine ja edasiste uuringute taktika sel puhul.

Käesoleva aasta alguse seisuga on maailmas kasutusel üks kommertsiaalne meetod, millega saab DNAd uurida 21 mutatsiooni suhtes APC, K-ras ja p53 geenis, mikrosatelliitide ebastabiilsuse markerit Bat-26 ja uut markerit, DNA stabiilsuse analüüsi (DIA®). Need kõik on seotud soolevähi olemasoluga (10).

Kui rääkida soolevähi varasest diagnoosimisest, siis võidakse ekslikult pidada laboratoorseks markeriks **kartsinoembrüonaalset antigeeni** (CEA). Antigeeni avastamisel 1969. aastal peeti seda lootustandvaks kolorektaalvähi markeriks. Edasised uuringud ei tõestanud CEA efektiivsust haiguse vara-

sel avastamisel. Võttes CEA diagnostiliseks murdepunktiks väärtuse 2,5 µg/l, on analüüsi tundlikkuseks 30–40% ja spetsiifilisuseks 87%. Seega, iga CEA määramisega avastatud kolorektaalvähi juhu kohta saame 250 valepositiivset tulemust ja avastamata jääb 60% haigetest (21). Analüüsi määramise näidustusteks on kolorektaalvähi haiguskuulu ja ravi seire, metastaaside ja retsidiivide avastamine.

Jätakuvalt otsitakse uusi võimalusi kolorektaalvähi varaseks avastamiseks. Seerumist määratavad markerid oleksid inimestele paremini vastuvõetavad ning sõeluuringute programmid leiaksid laialdasemat osavõttu, võrreldes väljaheite analüüsiga või endoskoopiliste uuringutega. Seni on uuringute staadiumis DNA mutatsioonide määramine verest. Kirjandusest võib leida laboratoorseid analüüse proteoomika ja metabooloomika valdkonnast. On leitud jämesoole epiteeli rakkudest erituvat mutsiini struktuuri ja ekspressiooni muutusi kartsinogeneesi käigus. Teadusuuringud käivad mitmes valdkonnas ning tulevik võib tuua midagi täiesti uut vähi varase diagnoosimise tarvis.

Seniste teadmiste alusel on lisaks tabelis 1 toodud üldistele soovitudele vaja silmas pidades järgmist:

- Ka negatiivne tulemus vajab regulaarseid, iga-aastaseid kordusanalüüse.
- Iga positiivne tulemus on invasiivse protseduuri (kolonoskoopia) näidustuseks.

Arvestades sõeltestimise tõestatud tõhusust kolorektaalvähi suremuse vähendamisel, oleks põhjendatud soolevähi sõeluuringute alustamine ka Eestis.

kart@dk.ee

KIRJANDUS

1. Kurbatova A. Mida teeb riik vähktõve ennetamiseks? Riiklik vähistrateegia aastateks 2007–2015. Eesti Arst 2007;86(11):787–90.
2. Aasmaa A. Viis aastat rinnavähi sõeluuringuid Eestis: organiseeritud sõeluuringuprogrammi kujunemine ja esimesed tulemused. Eesti Arst 2007;86(11):804–8.
3. Aareleid T, Mägi M. Vähihaigestumus ja vähiregister. Eesti Arst 2007;86(11):797–803.
4. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003;289(10):1288–96.
5. Bond JH. Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. Semin Gastrointest Dis 2000;11:176–84.
6. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594–642.
7. United States Preventive Services Task Force. Clinical guidelines: screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. Ann Intern Med 2002;137:129–31.

8. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868–77.
9. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers; also update 2000 – testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38–5, quiz, 77–80.
10. Levin B, Lieberman DA, McFarland 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;58:130–60.
11. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *NEJM* 2000;343:1603–7.
12. Scholefield JH, Moss S, et al. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50:840–4.
13. 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;50:29–32.
14. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, et al. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132–41.
15. Waugh MA. Role played by Italy in the history of Syphilis. *Br J Vener Dis* 1982; 58(2):92–5.
16. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334(3):155–9.
17. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, et al. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005;129:422–8.
18. Levi Z, Hazazai R, Rozen P, et al. A quantitative immunochemical faecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2007;146:244–55.
19. Ouyang DL, Chen JJ, Getzenberg RH, et al. Noninvasive testing for colorectal cancer: a review. *Am J Gastroenter* 2005;100(6):1393–403.
20. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *NEJM* 2004;351:2704–14.
21. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986;104:66–73.

SUMMARY

The possibilities of laboratory tests for colorectal cancer screening

The article gives an overview of laboratory tests for colorectal cancer (CRC) screening. In March 2008 American oncologists, radiologists and gastroenterologists issued the first-ever joint consensus guidelines for CRC screening. According to the experts' recommendations, annual guaiac-based fecal occult blood test (FOBT) with high test sensitivity for cancer, annual fecal immunochemical FOBT with high test sensitivity for cancer and stool DNA test with high sensitivity for cancer with an uncertain testing interval were considered acceptable options for early detection of CRC.

FOBT is the most common screening test. Large randomized clinical trials have shown that screening with serial FOBT causes reduction in the incidence of CRC and reduces CRC mortality.

For detection of fecal occult blood, two common methods are used: the guaiac-based method and the immunochemical method. The disadvantages of guaiac-based testing are

the need for dietary restrictions before sample collection and limited sensitivity of single application. However, it is the only test proved to be effective in reducing CRC mortality and incidence. Immunochemical test only reacts with human globin and requires no dietary restriction. As globin is degraded by the enzymes of the upper GI tract, it detects bleeding from the lower parts of the bowel.

Stool DNA is a novel test in the screening panel. Carcinoma cells that contain altered DNA are continuously shed into the large bowel lumen and DNA itself is quite stable in stool. It can already be detected in the preclinical stage of illness. The test is noninvasive, requires only a single stool collection and has acceptable sensitivity for CRC. The limitations of testing are high cost, optimal choice of DNA mutations and insufficient data of the testing interval.

As CRC screening evidently reduces mortality and incidence, there is good reason to start screening in Estonia.