

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Wśród polipów jelita grubego możemy wyróżnić zmiany o charakterze nowotworów łagodnych (gruczolaki), jak i złośliwych (rak w gruczolaku) oraz procesów nienowotworowych (polipy zapalne, hiperplastyczne i hamartoma). Najczęściej obserwuje się gruczolaki na bazie których, w zależności od znanych czynników transformacji nowotworowej (wielkość, budowa histopatologiczna i stopień dysplazji), może dojść do rozwoju raka jelita grubego. Dotychczas wykorzystywane nieinwazyjne metody diagnostyczne tj. badanie na krew utajoną czy markery nowotworowe charakteryzują się zbyt małą czułością i swoistością w wykrywaniu tych zmian. Z kolei kolonoskopia uznana za złoty standard w rozpoznawaniu raka jelita grubego, ale także polipów jest badaniem inwazyjnym i cechuje się niską akceptacją ze strony pacjentów. Poszukuje się zatem nowych, prostych w oznaczeniu i lepiej tolerowanych przez pacjentów badań. Kinaza pirogronianowa jest enzymem katalizującym ostatni etap glikolizy. Enzym ten występuje w różnych izoformach specyficznych tkankowo w postaci tetrameru. Badania wykazały także obecność formy dimerycznej (kinaza pirogronianowa guza), która przeważa w stosunku do formy zbudowanej z 4 podjednostek w przypadku komórek intensywnie dzielących, takich jak komórki nowotworowe czy zapalne. Liczne publikacje potwierdzają wyższą czułość i swoistość kinazy pirogronianowej guza (tumor M2-PK) w rozpoznawaniu raka jelita grubego w porównaniu z dotychczas wykorzystywanymi nieinwazyjnymi markerami.

Celem pracy była: 1. Analiza częstości występowania poszczególnych typów histopatologicznych polipów jelita grubego w badanej grupie (populacji polskiej) i ich charakterystyka pod względem morfologii oraz lokalizacji w jelicie grubym. 2. Analiza czułości i swoistości badania tumor M2-PK w wykrywaniu polipów jelita grubego w grupie objętej badaniem. 3. Analiza czułości i swoistości badania tumor M2-PK w wykrywaniu gruczolaków jelita grubego w grupie objętej badaniem. 4. Określenie korelacji pomiędzy oznaczeniem poziomu tumor M2-PK a rozpoznaniem histopatologicznym i morfologią usuniętych w trakcie kolonoskopii polipów. 5. Analiza czułości i swoistości dotychczasowych nieinwazyjnych testów wykorzystywanych w badaniach profilaktycznych tj. badania na krew utajoną w kale oraz antygenów nowotworowych (CEA i CA 19.9) w badanej grupie pacjentów. 6. Określenie korelacji pomiędzy oznaczeniem poziomu tumor M2-PK a badaniem na krew utajoną w kale oraz poziomem antygenów nowotworowych (CEA i CA 19.9). 7. Analiza statystyczna danych klinicznych (wywiad rodzinny i wybrane objawy) w odniesieniu do oznaczenia poziomu tumor M2-PK.

Materiał: W badaniu uczestniczyło 245 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, u których podczas pobytu została wykonana kolonoskopia. W tym 164 osoby, u których usunięto polip jelita grubego utworzyły grupę badaną. Pozostali pacjenci (81 osób) z prawidłowym obrazem jelita grubego utworzyli grupę kontrolną. Od każdego pacjenta przed kolonoskopią zostały pobrane 2 próbki kału, które posłużyły oznaczeniu poziomu kinazy pirogroninowej guza przy pomocy badania immunoenzymatycznego firmy ScheBo wykorzystującego dwa swoiste przeciwciała oraz badania na krew utajoną. Dodatkowo w trakcie rutynowych badań laboratoryjnych została pobrana krew w celu oznaczenia antygenów nowotworowych. Każda osoba zakwalifikowana do badania poproszona została także o wypełnienie ankiety dotyczącej między innymi obecności objawów klinicznych, chorób współistniejących i stosowanych leków, wywiadu rodzinnego i osobniczego w kierunku schorzeń nowotworowych.

Wyniki: 1. W grupie badanej podczas kolonoskopii zostały usunięte odpowiednio u 79 osób polipy gruczolowe (48,2%), u 66 hiperplastyczne (40,2%) oraz u 19 zapalne (11,6%). W przypadku polipów gruczolowych rozpoznano 46 gruczolaków cewkowych, 5 kosmkowych, 24 cewkowo-kosmkowych, jeden ząbkowany oraz 3 przypadki gruczolakoraka. Wykazano, że istotnie statystycznie częściej polipy hiperplastyczne występowały w badanej grupie u kobiet aniżeli u mężczyzn ($p=0,005$). U 92 pacjentów (56,1%) podczas badania endoskopowego jelita grubego został usunięty pojedynczy polip, dwa polipy usunięto u 33 osób (20,1%) a 3 i więcej polipów u 39 osób (23,8%). U 164 osób zostało usuniętych łącznie 307 polipów jelita grubego. W 245 przypadkach (79,8%) były to polipy, których wielkość nie przekraczała 10 mm, zmiany o średnicy pomiędzy 11-20 mm i zmiany powyżej 21 mm stanowiły odpowiednio 50 (16,3%) oraz 12 polipów (3,9%). Najliczniejszą grupę pod względem wieku, u której usunięto polipy jelita grubego stanowiły osoby powyżej 60 roku życia. 2. W grupie badanej podwyższony (>4 U/ml) poziom kinazy pirogronianowej guza wykazano w przypadku 75 osób (maksymalny wynik wynosił 60 U/ml, a średnia wartość 7,86 U/ml). Czułość testu tumor M2-PK w rozpoznaniu polipów jelita grubego wyniosła 45,7%, przy 100% swoistości. 3. W przypadku polipów gruczolowych czułość badania tumor M2-PK przy punkcie odcięcia >4 U/ml wyniosła 58,2% (przy swoistości 65,9%) i wzrastała wraz z rozmiarem usuniętego polipa (60,3% i 100% w przypadku odpowiednio gruczolaków >10 i >20 mm). 4. Czułość badania na krew utajoną w kale w przypadku rozpoznania polipa jak i gruczolaka była niska i wyniosła odpowiednio 14% i 19%. 5. Wykazano istotność statystyczną pomiędzy ilością poprawnych rozpoznań polipów a badaniem poziomu kinazy

pirogonianowej guza z punktem odcięcia >4 U/ml w przypadku polipów gruczołowych i hiperplastycznych ($p=0,003$), a także w przypadku średnich wartości poziomu kinazy pirogonianowej guza w wymienionych powyżej typach histopatologicznych polipów ($p=0,001$). 6. W przypadku polipów gruczołowych badaniem poziomu kinazy pirogonianowej guza z punktem odcięcia >4 U/ml uzyskano 100% poprawnych rozpoznań w przypadku raka w polipie, a jedynie w 40% w przypadku gruczolaka kosmkowego, jednak nie wykazano w tym przypadku istotności statystycznej. Natomiast istnienie istotności statystycznej wykazano w przypadku średnich poziomów kinazy pirogonianowej guza a rozpoznaniem raka w polipie i gruczolakiem kosmkowym ($p=0,026$). 7. W przypadku badania poziomu kinazy pirogonianowej guza a wielkością polipa z punktem odcięcia >4 U/ml oraz średnich wartości poziomu kinazy pirogonianowej wykazano istnienie istotności statystycznej (odpowiednio $p=0,002$ i $p=0,001$) w przypadku zmian powyżej 20 mm w stosunku do polipów <10 mm. 8. Nie wykazano zależności statystycznej pomiędzy poziomem tumor M2-PK a liczbą usuniętych, jak również wielkością największej usuniętej zmiany zarówno w przypadku polipów oraz odpowiednio gruczolaków. 9. Wykazano, że istotnie statystycznie częściej ($p=0,0026$) poziom kinazy pirogonianowej guza był wyższy w przypadku pacjentów, u których wykazano obecność dodatniego wyniku badania na krew utajoną. 10. Zarówno w grupie pacjentów z polipem jak i gruczolakiem nie wykazano zależności pomiędzy dodatnim wynikiem badania na krew utajoną a innymi czynnikami mogącymi wpłynąć na pozytywny wynik tego badania. 11. W grupie pacjentów z polipem oraz tylko gruczolakiem nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy poziomem kinazy pirogonianowej guza a poziomem antygenów nowotworowych (CEA i CA 19.9). 12. Nie wykazano związku pomiędzy poziomem kinazy pirogonianowej guza a zgłaszanymi przez pacjentów dolegliwościami z przewodu pokarmowego tj. bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień zarówno w grupie pacjentów z polipami jelita grubego jak i gruczolakami.

Wnioski: 1. W badaniu własnym potwierdzono, że najczęściej w trakcie kolonoskopii rozpoznawane są polipy gruczołowe, o średnicy do 1 cm, z niskim stopniem dysplazji, zlokalizowane w lewej połowie jelita grubego, z przewagą u płci męskiej. Ponadto należy zwrócić uwagę, że polipy w zakresie prawej połowy jelita grubego stanowiły prawie $\frac{1}{4}$ rozpoznań w badanej populacji. 2. W przypadku wszystkich typów histopatologicznych polipów jelita grubego, w tym zmian nie budzących niepokoju onkologicznego tzn. polipów zapalnych i hiperplastycznych, czułość testu tumor M2-PK przy punkcie odcięcia >4 U/ml wyniosła 45,7% przy 100% swoistości. Wynik czułości testu tumor M2-PK z punktem odcięcia >4 U/ml w wykrywaniu gruczolaków jest bardziej zadawalający i wyniósł 58,2%,

niestety przy towarzyszącym spadku swoistości (65,9%). 3. Wartość diagnostyczna badania poziomu kinazy pirogronianowej guza zwiększa się w przypadku gruczolaków osiągających wymiar >1 cm oraz w przypadku zmian o wysokim stopniu dysplazji. 4. Czułość i swoistość oznaczenia antygenów nowotworowych (CEA, CA 19.9) oraz badania na krew utajoną w kale jest niezadowalająca dla wykrywania obecności polipów jelita grubego, w tym gruczolaków. 5. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy oznaczeniem poziomu kinazy pirogronianowej guza a poziomem antygenów nowotworowych (CEA i CA19.9). Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy oznaczeniem poziomu testu tumor M2-PK (ilościowym) a dodatnim wynikiem badania na krew utajoną w kale. Badanie tumor M2-PK jest lepszym narzędziem w wykrywaniu polipów jelita grubego w porównaniu do badania na krew utajoną w kale, a jego rola wzrasta w przypadku zawężenia grupy do gruczolaków o średnicy > 1 cm. 6. Nie wykazano istotnej statystycznie korelacji pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku zachorowań na nowotwory przewodu pokarmowego i zgłaszanym charakterem objawów a wynikami testu tumor M2-PK. 7. Jak pokazuje przeprowadzone badanie własne częstość występowania polipów jelita grubego wzrasta wraz z wiekiem. Najliczniejszą grupę osób z polipami jak i gruczolakami stanowili pacjenci powyżej 60 roku życia, może to wskazać potrzebę przesunięcia górnej granicy wieku wykonywania przesiewowej kolonoskopii, biorąc pod uwagę dodatkowo wydłużającą się średnią długość życia polskiej populacji.