

Testy na krew utajoną w stolcu w samokontroli i w badaniach w miejscu opieki

Occult blood fecal tests for self-control and point of care testing

Aleksandra Charchut, Magdalena Wójcik, Barbara K. Kościelniak, Przemysław J. Tomasiak

Zakład Biochemii Klinicznej, Wydział Lekarski, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Streszczenie

Badanie kału na krew utajoną (FOBT; *fecal occult blood test*) jest nieinwazyjnym i łatwym do wykonania samodzielnie przez pacjenta testem. Jest on często wykonywany w diagnostyce różnych chorób przewodu pokarmowego, a zwłaszcza jako badanie przesiewowe w kierunku raka jelita grubego. Test ten ma na celu wykrycie krwi niewidocznej makroskopowo w próbce kału. Celem niniejszej pracy jest omówienie różnych typów testów badania kału na krew utajoną: chemicznych, immunochromatograficznych oraz DNA. Pomimo podobieństwa w ich wykonaniu, testy te wykorzystują różne metody, a tym samym różnią się zdolnością do detekcji krwi pochodzącej z różnych odcinków przewodu pokarmowego. Ponadto w pracy szczegółowo zostały omówione czynniki interferujące w oznaczenia wykonywane za pomocą różnych testów oraz zalecenia dotyczące przygotowania pacjenta przed wykonaniem oznaczenia. Znajomość różnic pomiędzy tymi testami umożliwi prawidłowe ich wykonanie oraz prawidłową interpretację uzyskanych za ich pomocą wyników.

Summary

Fecal occult blood testing (FOBT) is a non-invasive and easy-to-carry, self-performed assay. It is often conducted in the diagnosis of various gastrointestinal diseases, especially as a screening test for colorectal cancer. This test is aimed at detecting blood which is not visible macroscopically in a stool sample. The purpose of this paper is to discuss various types of FOB tests: chemical, immunochromatographic and DNA tests. Despite the similarity in their performance, these tests use different methods and thus differ in their ability to detect blood from different parts of the gastrointestinal tract. In addition, the interfering factors in the various assays and the proper preparation of the patient before the test are discussed in detail. The knowledge of the differences between these tests will allow to correct performance and interpretation of the results obtained with each tests.

Słowa kluczowe: hemoglobina, immunochemia, krew utajona, badania przyłóżkowe

Key words: hemoglobin, immunochemistry, occult blood, POCT

Badanie krwi utajonej w stolcu (FOBT; *Fecal Occult Blood testing*.) służy do wykrycia krwi niewidocznej makroskopowo w stolcu [1]. Jest ono najczęściej wykonywane jako badanie skriningowe w kierunku raka jelita grubego (CRC; *Colorectal Cancer*) będącego trzecim najczęstszym nowotworem na całym świecie, po nowotworze płuc i sutka [2].

Należy podkreślić, że referencyjnym badaniem przesiewowym w kierunku raka jelita grubego rekomendowanym przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne jest kolonoskopia. Jednak jest to badanie nieprzyjemne dla pacjenta, wymagające specjalnego, wcześniejszego oczyszczenia jelit. W porównaniu z kolonoskopią FOBT jest metodą nieinwazyjną, niebolesną, niedrogą i może być wykonywany samodzielnie przez pacjenta w komfortowych warunkach domowych [3], dlatego w niektórych przypadkach może być zalecanym badaniem. Należy jednak pamiętać, że wynik testu FOBT nie może stanowić podstawy do postawienia rozpoznania.

Pomimo, że zdolność FOBT do wykrywania raka jelita grubego jest zbliżona do efektywności kolonoskopii, jednakże znacząco jej ustępuje jeśli chodzi o zdolność do wykrywania polipów [4, 5]. Jedynie badanie endoskopowe pozwala wykryć i usunąć polipy, które mogą się przekształcić w nowotwór złośliwy. W Polsce proponuje się bezpłatne, przesiewowe badanie kolonoskopowe pacjentom w wieku od 55 do 64 lata. W tej grupie wiekowej aż u 25% badanych wykrywa się polipy, z których średnio 5% może przekształcić się w raka jelita grubego [3, 6]. Według międzynarodowych wytycznych przedstawionych przez *US Preventive Services Task Force (USPSTF)* u zdrowych osób obu płci powyżej 50 roku życia, u których w rodzinie nie stwierdzono przypadków zachorowań na raka jelita grubego życia zaleca się wykonywanie przesiewowych badań w kierunku raka jelita grubego za pomocą kolonoskopii co 10 lat, za pomocą FOBT raz do roku, za pomocą sigmoidoskopii co 5 lat lub co 10 lat gdy wykonywana jest łącznie

z corocznym jakościowym testem immunochemicznym (FIT) oraz za pomocą TK kolonografii co 5 lat [6].

Częstą praktyką jest wykorzystywanie testów wykrywających krew utajoną w stolcu w badaniach przyłóżkowych (POCT; *Point-Of-Care-Testing*) w diagnostyce anemii w celu wykluczenia lub potwierdzenia utraty krwi przez przewód pokarmowy oraz we wstępnej diagnostyce chorób przewodu pokarmowego. Pojawienie się krwi w kale może być skutkiem wielu patologicznych procesów, należą do nich m.in. przełyk Baretta, żylaki przełyku, ostre zapalenia żołądka, choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, choroby zapalne jelit, uchyłkowatość jelit, krwawiące polipy, guzki krwawnicze (hemoroidy), infekcje bakteryjne, a także łagodne i złośliwe nowotwory, jak rak przełyku i wspomniany wcześniej rak jelita grubego [2, 7, 8, 9]. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze obecność krwi w stolcu jest wyrazem choroby. U zdrowych osób wydalanie krwi ze stolcem wynosi poniżej 1,5 ml na dobę, jednak są to ilości niewykrywalne powszechnie dostępnymi na rynku testami [1].

Wyróżnia się trzy typy testów wykrywających krew utajoną w stolcu, które oparte są o różne metody pomiarowe: testy chemiczne, test immunochromatograficzny oraz test DNA, różniące się nie tylko sposobem detekcji, ale też zdolnością do wykrywania krwi i markerów DNA pochodzących z różnych odcinków przewodu pokarmowego [6, 10].

1. Testy chemiczne

1.1. Test gwajakowy (gFOBT; *guaiac fecal occult blood test*)

Test gFOBT wykrywa aktywność pseudoperoxydazową hemu, również z nieuszkodzonych cząsteczek hemoglobiny. W jego obecności w badanym materiale kwas gwajakowy ulega utlenieniu przez nadtlenek wodoru (składnik zestawu odczynników) do błękitu gwajakowego. Zmiana barwy na niebieską, wskazuje na pozytywny wynik testu [10, 11]. Zasada działania testów dostępnych na rynku jest podobna, natomiast procedury wykonania zestawów oferowanych przez różnych producentów różnią się między sobą. Na karcie testowej lub membranie zawierającej kwas gwajakowy, rozsmazuje się zazwyczaj dwie próbki w trzech kolejnych aplikacjach. Karty testowe są następnie poddawane działaniu nadtlenu wodoru (reagent dołączony do zestawu) (ryc. 1). Aby zmniejszyć ryzyko wyników fałszywie dodatnich, w testach gFOBT zaleca się pobieranie próbek z trzech kolejnych

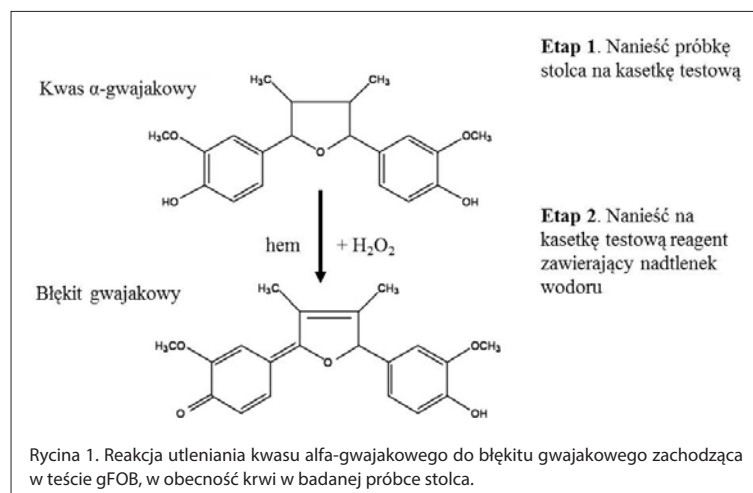
wypróżnień [6]. Test gwajakowy niestety obarczony jest dużą ilością wyników fałszywie dodatnich. Przygotowanie do badania wymaga wykluczenia przez minimum dwa a nawet do siedmiu dni mięsa z diety i niektórych warzyw oraz leków. Wyniki fałszywie dodatnie mogą być związane z obecnością w diecie hemu pochodzenia zwierzęcego (nie stosowaniem się do diety – spożywanie mięsa), spożywaniem dużych ilości zielonych jarzyn (ze względu na pseudoperoxydazową aktywność chlorofilu) czy leków (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, witamina C, żelazo) oraz innych pokarmów (marchew, kabaczki, figi, chrzan, grejpfrut, melony, pomidory, dynie, cukinie itp.). Wymogi te są dość trudne do wdrożenia dla pacjenta dlatego swoistość diagnostyczna testu gwajakowego jest niewielka, szacuje się ją na ok. 50% [5, 10].

1.2. Test 3,3'-5,5'-benzydynyowy

Na rynku dostępne są również testy jednoetapowe – tzw. pady (bibułki testowe) [12]. Bibułkę nasączoną wskaźnikiem 3,3'-5,5'-tetrametylobenzydynam (TMB) umieszcza się w muszli klozetowej [12, 13]. W teście tym hem pochodzący z wolnej hemoglobiny, zlizowanych erytrocytów lub mioglobiny w środowisku wodnym katalizuje reakcję utlenienia wskaźnika. W sytuacji, gdy w stolcu jest obecny hem, bibułka testowa po 2 minutach zmienia barwę na zielono-niebieską [10]. Test ten wykrywa jednak jedynie krew obecną w zewnętrznej warstwie śluzowej stolca. Podobnie jak w teście gwajakowym, pacjent powinien wykluczyć z diety czerwone mięso, warzywa zielone, owoce cytrusowe minimum 3 dni przed badaniem. Podobnie powinien odstawić wszystkie leki 2-3 dni przed wykonaniem oznaczenia [10].

2. Jakościowy test immunochemiczny/immunochromatograficzny (FIT; *faecal immunochemical test*)

Testy immunochemiczne wykrywają swoiście ludzką globinę, czyli białko będące komponentem hemoglobiny [10, 15]. Testy FIT działają na zasadzie reakcji antygen – przeciwciało (ryc. 2). W tej metodzie próbka badana dzięki siłom kapilarnym przemieszcza się wzdłuż membrany nitrocelulozowej. W testach FIT wykorzystywane są 3 rodzaje specyficznych przeciwciał. Pierwsze przeciwciało znakowane koloidalnym złotem skierowane przeciwko ludzkiej globinie jest mobilne i znajduje się w miejscu nałożenia próbki. Po nałożeniu próbki przesuwa się wraz z nią po podłożu i łączy się z antygenem (globiną) jeśli jest ona obecna w próbce. Drugie przeciwciało, unieruchomione w miejscu linii testowej (linia T) skierowane jest przeciwko kompleksowi globina-znakowane przeciwciało. Jeśli w badanej próbce była globina, jej kompleks ze znakowanym przeciwciałem jest unieruchamiany w tym miejscu powodując ujawnienie się fioletowego paska w miejscu linii T (pozytywny wynik testu). Trzecie przeciwciało przeciwko przeciwciału znakowanemu unieruchomione jest w miejscu linii kontrolnej (linia C). W tym miejscu wiązane są pozostałe przeciwciała znakowane koloidalnym złotem – nie związane z antygenem. Ujawnienie się linii w tym miejscu potwierdza prawidłowe wykonanie testu (nałożenie odpowiedniej objętości próbki badanej) [15].



Główną zaletą jakościowych testów FIT jest ich łatwa procedura wykonania – z jednego wypróżnienia pobiera się próbkę kału z kilku miejsc, również spod powierzchni [16]. Zaletą metody FIT jest brak interferencji ze strony hemoglobin zwierzęcych. Pacjenci nie muszą być na diecie, nie ma też konieczności odstawienia leków interferujących w pomiar metodą gFOBT [5, 6]. Wadą tej metody jest ograniczenie jej do diagnostyki krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego [17]. Znane są liczne przypadki masywnych krwawień z żołądka i dwunastnicy, ze smolistymi stolcami, przy których testy kasetkowe FIT dawały wyniki ujemne ze względu na strawienie globiny w czasie pasażu przez przewód pokarmowy. Przy smolistych stolcach (po wykluczeniu terapii węglem, spożyciu jagód, połykaniu krwi przy krwawieniach z nosa itp.) i ujemnym teście FIT należy podejrzewać krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [13].

Porównanie testów chemicznych i FIT

Badania porównujące swoistość i czułość dostępnych testów wykazały przewagę FIT na testami chemicznymi w przypadku badań przesiewowych w kierunku raka jelita grubego [18]. Jedno z najnowszych badań przeprowadzonych w USA, w którym wzięło udział 5841 pacjentów z grupy ryzyka raka jelita grubego porównywało test gFOBT i FIT. W badaniu tym wykazano, że za pomocą FIT udało się wykryć 81,8% osób z inwazyjnym rakiem jelita grubego, podczas gdy za pomocą testu gFOBT wykrywalność ta osiągnęła zaledwie 64,3%. Ponadto, swoistość tych testów dla CRC wynosiła odpowiednio dla FIT 96,9%, a dla gFOBT 90% [19]. W Niemczech porównano sześć różnych dostępnych na rynków testów FIT z testem gFOBT. Badając grupę 1319 pacjentów obarczonych ryzykiem CRC wykazano 97% swoistość testu FIT dla CRC, podczas gdy dla testu gFOBT swoistość osiągnęła 95%. Natomiast czułość diagnostyczna wynosiła odpowiednio 50% dla testu FIT

oraz 30% dla testu gFOBT [20]. W badaniach Cruz-Correa i wsp., porównywano dwa testy chemiczne – gwajakowy i 3,3,5-TMB wykazano, iż ten pierwszy charakteryzuje się zarówno wyższą swoistością jak i czułością, choć pacjenci preferowali wykonywanie testu z TMB (bibułkowy pad) uznając go za bardziej komfortowy i łatwiejszy do wykonania [21].

Porównanie testów FIT i testów chemicznych dostępnych na polskim rynku przedstawiono w tabeli I.

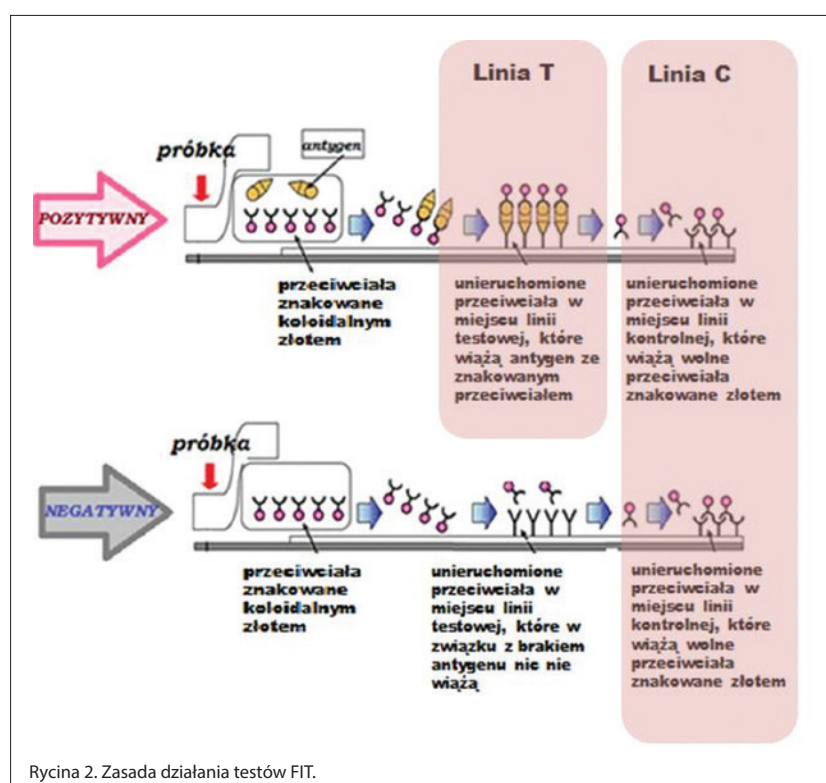
3. Badanie DNA w stolcu (Fecal DNA Testing)

Testy te są obecnie bardzo drogie (średnio \$600) co ogranicza ich zastosowanie [5, 22]. Trwają prace nad obniżeniem ceny takiego badania, aby wprowadzić je do rutynowej diagnostyki w miejscu opieki jako laboratorium chipowe (lab-on-chip) lub mikromacierz. Testy pozwalają wykryć w stolcu pacjentów hipermetylowane geny wimentyny, *Sfrp2* (*Secreted Frizzled Related Protein 2*), septyny 9 i białka morfogenetycznego kości 3 (BMP3), charakterystyczne dla zmian nowotworowych obserwowanych w przebiegu CRC [23, 24, 25, 26, 27]. Wstępne badania wykazały, że wymienione powyżej panele markerów DNA charakteryzują się czułością diagnostyczną od 75% -91% dla CRC i 44% – 85% w przypadku gruczolaków, z równocześnie wysoką swoistością diagnostyczną dla CRC sięgającą od 82 do 96% [18].

Podsumowanie

Obecnie zalecanym testem skriningowym w kierunku raka jelita grubego jest test FIT wykonywany raz do roku. Należy jednak mieć na uwadze, że zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami jest to badanie wstępne, zdiagnozowanie raka jelita grubego wymaga badań dodatkowych takich jak kolonografia TK, kolonoskopia lub sigmoidoskopia z pobraniem wycinków do badań patomorfologicznych i coraz częściej genetycznych. W przypadku

krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego obecnie nie ma dobrego testu laboratoryjnego, choć takie krwawienie można wykryć testem gwajakowym czy z TMB. Testy takie są jednak wrażliwe na liczne substancje interferujące i przy podejrzeniach krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego metodą diagnostyczną z wyboru powinna być gastroscopia. Ze względu na dostępność różnych metod wykrywania krwi utajonej w stolcu lekarze powinni zwracać uwagę jakie testy do samodzielnego wykonania rekomendują pacjentom. Ponadto integralną częścią interpretacji przez lekarza dodatniego wyniku badania na krew utajoną w stolcu wykonanego samodzielnie przez pacjenta powinna być analiza, jaką metodą wykonano test. Źródłem fałszywie dodatniego wyniku w testach gwajakowych i z TMB może być niezachowanie odpowiedniej diety. Nie zawsze wynika to z braku współpracy pacjenta, ale też z niedostatecznych informacji w instrukcji testu jak pacjent powinien przygotować się do badania.



Rycina 2. Zasada działania testów FIT.

Tabela I. Porównanie metod używanych do wykrywania FOB w samokontroli i POCT.

Rodzaj testu	Zalety	Wady	Substancje interferujące	Czułość diagnostyczna dla CRC	Swoistość diagnostyczna dla CRC	Produkty dostępne na polskim rynku
gFOBT (test gwajakowy)	tani, nieinwazyjny, możliwe wykonanie samodzielnie przez pacjenta w domu, wykrywa krwawienie z każdego odcinka przewodu pokarmowego,	konieczne przestrzeganie diety do 72 h przed wykonaniem oznaczenia, należy odstawić leki na 7 dni przed badaniem, niska czułość, liczne wyniki fałszywie dodatnie, bardziej skomplikowany niż inne testy z powodu konieczności dodawania odczynnika	produkty z czerwonego mięsa; warzywa i owoce: cytrusy, grejpfruty, melony, jagody, figi, zielone jarzyny, kabaczki, chrzan, marchew, pomidory, dynie, cukinie; leki: niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, naproksen, aspiryna), kortykosteroidy, fenylobutazon, antykoagulanty, chemioterapeutyki, rezerpina, antymetabolity, witamina C	13%–55%	95%–97,5%	Hemocult II® SENSEA®,
Test TMB (z 3,3-5, 5-tetrametylobenzydynam)	tani, nieinwazyjny, łatwy w wykonaniu, jednoetapowy, nie ma potrzeby gromadzenia materiału, możliwe wykonanie samodzielne przez pacjenta w domu, wykrywa krwawienie z każdego odcinka przewodu pokarmowego, najprostszy w wykonaniu, polega na wrzuceniu bibułki/padu do muszli klozetowej i obserwacja jej zabarwienia	konieczne przestrzeganie diety do 72 h przed wykonaniem oznaczenia, należy odstawić leki na 7 dni przed badaniem, niska czułość, liczne wyniki fałszywie dodatnie, wykrywa tylko krew z powierzchni stolca	produkty z czerwonego mięsa; warzywa i owoce: cytrusy, grejpfruty, melony, jagody, figi, zielone jarzyny, kabaczki, chrzan, marchew, pomidory, dynie, cukinie; leki: niesteroidowe leki przeciwzapalne (ibuprofen, naproksen, aspiryna), kortykosteroidy, fenylobutazon, antykoagulanty, chemioterapeutyki, rezerpina, antymetabolity, witamina C	12%-45%	86%-92%	HemoActive Test
FIT (test immunochemiczny)	nieinwazyjny, tani, możliwe wykonanie samodzielnie przez pacjenta w domu, wyższa czułość i swoistość w porównaniu do testu gFOB, nie reaguje na hemoglobiny zwierzęce, odporny na działanie peroksydaz roślinnych oraz pseudoperoxydazową aktywność chlorofilu, odporny na interferencje odlepkowe – nie wymaga przestrzegania diety i odstawienia leków przed badaniem	nie wykrywa krwawienia z górnych odcinków przewodu pokarmowego	-	87,5%	97%	test FOB Glukopharma, test MediSmart FOB, Hem-Check-2VedaLab, Test FOB Hydrex,

Piśmiennictwo

- Ostrow JD. Tests for fecal occult blood. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. Rozdział 98.
- Lin JS, Piper M, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force: evidence synthesis No. 135. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. AHRQ publication 14-05203-EF-1.
- Kamiński MF, Reguła J, Bartnik W, et al.: Wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące nadzoru kolonoskopowego – adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterologia Kliniczna* 2011; 3: 55-62.
- Colonoscopy and FIT as colorectal cancer screening test in the average risk population [NCT02078804]. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02078804>. dostęp z dn. 10.07.2017.
- Leontiadis GI. Fecal immunochemical tests in patients at increased risk for colorectal cancer-is it prime time yet? *JAMA Intern Med* 2017; doi: 10.1001/jamainternmed.2017.2317.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement *JAMA* 2016; 315: 2564-2575.
- Harewood GC, Ahlquist DA. Fecal occult blood testing for iron deficiency: a re-appraisal. *Dig Dis* 2000; 18: 75-82.
- Moran CJ, Kaplan JL, Winter, et al. Occult blood and perianal exam: value added in pediatric inflammatory bowel disease screening. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 52-55.
- Jones J, Loftus EV, Panaccione R, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218-1224.
- Timmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015; 64: 1327-37.
- Benton SC, Seaman HE, Halloran SP. Faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: the past or the future. *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 428.
- HemoActive Instrukcja Użycia <http://www.aptekaswstanislaw.pl/download/hemoactive.pdf> dostęp z dn. 10.04.2017
- Foliente RL, Wise GR, Collen MJ, et al. Colocare self-test versus Hemocult II Sensa for fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2160-3.
- ACCUCARE HEMACHEX Test for occult blood in urine & faeces; LabCare <http://www.labcarediagnostics.com/pdf/urine%20chemistry/hemachex%20occult%20blood%20urine.pdf> dostęp z dn. 13.04.2017
- Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 967-73.
- Huddy JR, Ni MZ, Markar SR, et al. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4111-20.
- Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 344-50.
- Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3049-54.
- Imperiale T. Quantitative immunochemical fecal occult blood tests: is it time to go back to the future? *Ann Intern Med* 2007; 146: 309-11.
- 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.
- Cruz-Correa M, Schultz K, Jagannath S, et al. Performance characteristics and comparison of two fecal occult blood tests in patients undergoing colonoscopy. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1009-13.
- Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014; 370: 1287-1297.
- Lucas AL, Hwang C, Frucht H. Strengthening the case for stool DNA tests as first-line colorectal cancer screening: are we there yet? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 214-5.
- Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, et al. Next-generation stool dna test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology* 2012; 142: 248-56.
- Imperiale T, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-14.
- Frossard JL, Peyer R. Fecal DNA for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 352: 1384-5.
- Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. PRESEPT Clinical Study Steering Committee, Investigators and Study Team. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; 63: 317-325.

Autor do korespondencji:

dr hab. Przemysław Tomasik
Zakład Biochemii Klinicznej, Wydział Lekarski,
Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
tel. +48 126580681; +48 126582011 w. 1391
e-mail: p.tomasik@uj.edu.pl

Otrzymano: 25.04.2017

Akceptacja do druku: 12.07.2017

Konflikt interesów: nie zgłoszono

