

Strokovni prispevek/Professional article

POVEDNOST RUTINSKE UPORABE TESTA NA PRIKRITO KRVAVITEV V BOLNIŠNIČNEM OKOLJU

USEFULLNESS OF ROUTINE USE OF FECAL OCCULT BLOOD TEST IN A
HOSPITAL SETTING

Simona Ravnik, Marjan Skalicky, Pavel Skok

Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

Prispelo 2006-06-22, sprejeto 2006-07-30; ZDRAV VESTN 2006; 75: Supl. II: 49-53

Ključne besede *test na prikrito krvavitev; krvavitev iz prebavne cevi; presejanje; rak debelega črevesa in danke*

Izvleček

Izhodišča *Pregled blata na prikrito krvavitev, hematest, sodi med uveljavljene presejalne metode za odkrivanje različnih bolezni prebavne cevi. V preteklosti je bila v randomiziranih raziskavah dokazana uporabnost te enostavne preiskave, ki lahko pomembno usmerja diagnostični postopek.*

Bolniki in metode *V naši retrospektivni analizi smo upoštevali bolnike, ki smo jih bolnišnično zdravili na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor v zadnjem četrtletju leta 2005 in pri katerih smo opravili test na prikrito krvavitev.*

Rezultati *Pregledali smo 200 bolnikov, 104 ženske in 96 moških povprečne starosti 63,9 leta, $SD \pm 16,9$, v razponu od 21 do 97 let. Pozitiven test na prikrito krvavitev smo ugotovili pri 76 bolnikih (38 %). Pri 37 bolnikih (48,6 % vseh pozitivnih hematestov) smo dokazali krvavitev iz zgornjih prebavil in pri 34 bolnikih (46 % vseh pozitivnih hematestov) izvor krvavitve v spodnji prebavni cevi. Pri slednjih je bil najpogostejši vzrok kronična vnetna črevesna bolezen s 13,1 %, sledil je rak debelega črevesa in danke z 10,5 % in polipi debelega črevesa in danke s 6,6 %. Pri petih bolnikih (6,6 % vseh pozitivnih hematestov) nismo odkrili vira krvavitve kljub skrbnemu diagnostičnemu postopku.*

Zaključki *S presejalnimi testi na prikrito krvavitev v blatu, ki jih izvajamo med osebami brez kliničnih težav, lahko bistveno prispevamo k ciljanim diagnostičnim postopkom in zgodnjemu odkrivanju nekaterih bolezni prebavil, tudi raka debelega črevesa in danke v zgodnji, še omejeni obliki, ko je možnost ozdravitve največja.*

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Simona Ravnik, dr. med., specializantka interne medicine, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, e-mail: simona.ravnik@gmail.com

Key words *fecal occult blood test; bleeding from gastrointestinal tract; screening; colorectal cancer*

Abstract

- Background** *Fecal occult blood test, hematest, is a well excepted non-invasive method used for detecting different diseases of the gastrointestinal tract. It was proven in different randomized studies that usage of this simple method may facilitate further diagnostic and therapeutic treatment.*
- Patients and methods** *The retrospective analysis includes patients, which were admitted to the gastroenterological and endoscopy department of the General hospital Maribor in the last quarter of the year 2005. In all patients fecal occult blood test was performed.*
- Results** *We examined 200 patients, 104 women and 96 men, average age 63.9 years, SD±16.9, ranging from 21 to 97 years. Positive hematest was discovered in 76 patients (38 %). The source of hemorrhage from the upper digestive tract was confirmed in 37 patients (48.6 % of all positive tests) and from the lower digestive tract in 34 patients (46 % of all positive tests). The most frequent causes of hemorrhage from the lower digestive tract were chronic inflammatory bowel disease (13.1 % of all positive tests), colorectal cancer (10.5 %) and polyps (6.6 %). The source of hemorrhage was not located in five patients (6.6 % of all positive tests) despite the accurate diagnostic procedure.*
- Conclusions** *By performing a fecal occult blood screening in non-symptomatic patients, we can make an essential step towards discovering different gastrointestinal diseases, even colorectal cancer in its early, limited form, when the effect of treatment is greatest.*

Uvod

Pregled blata na prikrito krvavitev, hematest, je uveljavljena neobremenjujoča klinična metoda za odkrivanje različnih bolezni prebavne cevi, ki se izrazijo z občasnimi krvavitvami, med drugimi tudi polipov in raka debelega črevesa in danke (DČD) (1). Predstavlja kemični test, ki zaznava majhne količine krvi in presnovkov le-te v blatu. V številnih randomiziranih raziskavah v različnih okoljih se je potrdila uporabnost te metode, ki lahko pomembno vpliva na oblikovanje ciljane diagnostične obravnave in zdravljenja bolnikov (2, 3). Slabost testa je nizka občutljivost, to je nizek delež pozitivne preiskave pri osebah z boleznijo, ki občasno krvavijo (4). Po nekaterih podatkih je občutljivost hematesta okoli 70–80 % za raka DČD in 30 % za polipe (5). Specifičnost hematesta, delež negativnih testov pri osebah brez bolezni, je visoka in znaša 92–98 % (1, 4). Test sicer ni povsem zanesljiva metoda za odkrivanje raka DČD, saj tumorsko tkivo krvavi le občasno, zato je test lahko negativen. S ponavljanjem lahko povečamo zanesljivost testa in olajšamo klinične odločitve o nadaljnjih diagnostičnih postopkih (5).

Namen raziskave

Na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo Splošne bolnišnice Maribor (SBM) vsem bolnikom, ki jih zdravimo, ne glede na vzrok sprejema, opravljamo test na prikrito krvavitev. Namen naše retrospektivne analize je bil:

- ugotoviti delež bolnikov s pozitivnim hematestom v določenem obdobju;
- ugotoviti etiologijo obolenj, ki se s tem znakom izrazijo;

- ugotoviti delež bolnikov z rakom DČD;
- ugotoviti delež bolnikov z negativnim hematestom, pri katerih bi sicer glede na ugotovljeno bolezen pričakovali pozitiven hematest.

Preiskovanci in metode dela

V analizo smo vključili 200 bolnikov, ki smo jih zdravili na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo SBM v obdobju od 1. 10 do 31. 12. 2005. Iz raziskave smo izključili vse bolnike, ki smo jih zdravili le 1–2 dni in so bili na oddelku zaradi opazovanja po posegih (po biopsiji jeter, po endoskopskih posegih, po vstavitvi srčnega spodbujevalnika, zaradi intravenske oblike zdravljenja, npr. s pripravki železa, biološkimi zdravili, transfuzijami ...). Pri bolnikih, ki smo jih v tem obdobju večkrat zdravili zaradi iste bolezni, smo upoštevali samo eno zdravljenje.

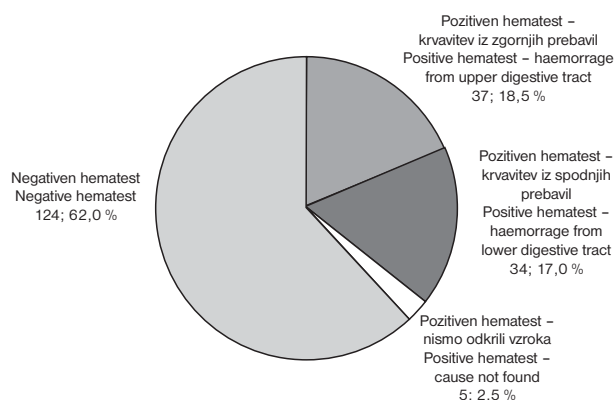
Pri vseh bolnikih smo poleg običajnih rutinskih preiskav in obveznega digitorektalnega pregleda opravili tudi test na prikrito krvavitev. Uporabljali smo kemični hematest Hemoccult II®. Bolnike smo pred testom seznanili z navodili glede izogibanja živilom in nekaterim zdravilom, ki lahko vplivajo na izid hematesta. Blato za hematest so oddali trikrat, običajno v zaporedju nekaj dni. Testiranje smo opravili neposredno na oddelku s pomočjo sestavin za Hemoccult II®. Test smo označili za pozitiven, če je bil vsaj eden od treh testov jasno pozitiven. Pri večini bolnikov s pozitivnimi hematesti so bili vsi trije testi pozitivni.

Rezultati

V zadnjem trimesečju leta 2005 smo pregledali 200 bolnikov, 104 ženske in 94 moških, povprečne staro-

sti 63,9 leta, $SD \pm 16,9$, v razponu od 21–97 let. Pri 76 bolnikih (38 % vseh preiskovancev) povprečne starosti 64,3 leta, $SD \pm 17,7$, smo ugotovili pozitiven hematest, ki je usmerjal nadaljnjo diagnostično obravnavo.

Pri 37 bolnikih (18,5 % vseh bolnikov in 48,6 % vseh bolnikov s pozitivnimi hematesti) smo dokazali vzrok krvavitve v zgornji prebavni cevi, pri 34 bolnikih (17 % vseh bolnikov in 46 % vseh pozitivnih hematestov) v spodnji prebavni cevi. Pri petih bolnikih (2,5 % vseh bolnikov in 6,6 % vseh pozitivnih hematestov) vzroka krvavitve kljub skrbni diagnostični obravnavi, ki je vključevala endoskopijo zgornjih in spodnjih prebavil, scintigrafijo z označenimi eritrociti in druge slikovne preiskave, vzroka krvavitve nismo uspeli pojasniti (Sl. 1).

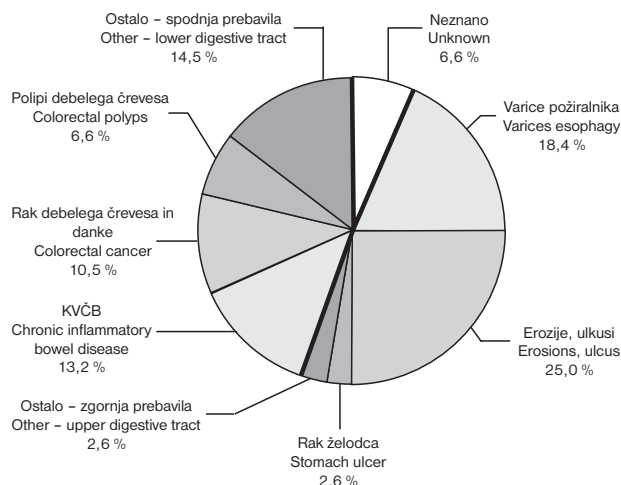


Sl. 1. Delež pozitivnih hematestov v zgornjih in spodnjih prebavilih, delež bolnikov z neugotovljenim izvorom krvavitve s pozitivnim hematestom v primerjavi z deležem negativnih hematestov med preiskovanci ($N = 200$ bolnikov).

Figure 1. Share of positive hematests in the lower and upper digestive tract, and share of positive hematest with unknown cause compared to the share of negative hematest ($N = 200$ patients).

Najpogostejši vzrok krvavitve iz zgornjih prebavil, pri 18 % bolnikov s pozitivnimi hematesti, so bile varice požiralnika (stopnje II, III) zaradi zapletov jetrne ciroze. Med bolniki so prevladovali moški. Drugi najpogostejši vzrok je bil hemoragičnoerozivni gastritis s 14,5 %, na tretjem mestu s 7,9 % razjeda želodca ali dvanajstnika. Med preostalimi redkimi vzroki sta bila z 2,6 % rak želodca in z enakim deležem napredovala refluksna bolezen požiralnika (stopnje B in C po klasifikaciji iz Los Angelesa). Pri 1,3 % bolnikov smo našli polip želodca in pri 1,3 % bolnikov tumor papile Vateri.

Najpogostejši vzrok krvavitve iz spodnjih prebavil je bila kronična vnetna črevesna bolezen (KVČB) pri 10 bolnikih (13,1 % vseh pozitivnih hematestov). Raka DČD smo ugotovili pri 8 (10,5 %) preiskovancih, črevesne polipe pri 5 (6,6 %) preiskovancih, hemoroidalno bolezen pri 4 (5,3 %) bolnikih. Med redkimi vzroki so bili ishemični kolitis (2,6 %), proktitis po lokalnem obsevanju raka (2,6 %), akutni infekcijski gastroente-



Sl. 2. Najpogostejši vzroki pozitivnega hematesta zaradi krvavitve iz spodnjih in zgornjih prebavil.

Figure 2. Most frequent causes of positive hematest due to hemorrhage from lower and upper digestive tract.

rokolitis (1,6 %), divertikulitis (1,3 %), ulkus debelega črevesa (1,3 %) in angiodisplazija (1,3 %) (Sl. 2).

Pri 5 bolnikih (6,6 % vseh pozitivnih hematestov) vzroka krvavitve nismo uspeli pojasniti. Pri najstarejši bolnici (97 let) se po pogovoru s svojci nismo odločili za endoskopsko diagnostiko in smo jo zdravili simptomatsko.

Pri delu bolnikov, pri katerih bi glede na ugotovljeno obolenje pričakovali pozitivne teste, so bili hematesti negativni. Med njimi je bilo 11 bolnikov (8,8 % bolnikov z negativnimi hematesti) s hemoragičnoerozivnim gastritisom ali napredovalo refluksno boleznijo, 5 bolnikov (4 %) s polipi želodca, 5 bolnikov (4 %) z rakom želodca, trije z rakom DČD (2,4 %), dva (1,6 %) s KVČB in eden (0,8 %) z razjedo želodca.

Razpravljanje

Test na prikrito krvavitev (hematest) je enostaven klinični test, ki potrdi majhne količine krvi v blatu. Uporaben je pri odkrivanju različnih boleznih prebavne cevi (1, 6–10). Ločimo dve vrsti hematesta: kemični (Hemoccult II[®], Hemoccult sensa[®]) in imunokemični test (The Immudia[®] HemSp, QUICK test[®], InSure[®]) (11, 12). V klinični praksi je najbolj razširjen in uporabljen kemični test Hemoccult II[®], ki izkorišča peroksidazno aktivnost hemoglobinskih presnovkov-hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro. Reakcija je pozitivna pri prisotnosti več kot 10 mg krvi v 1 g blata (12). Novejši test Hemoccult Sensa[®] je bolj občutljiv in zaznava približno 300 µg hema v 1 g blata (11). Ta test ni občutljiv samo v stiku s človeškim presnovljenim hemoglobinom, temveč je pozitiven tudi pri reakciji s peroksidazami v različnih vrstah zelenjave in »rdečem« mesu. Ta značilnost uvršča test med nizko občutljive. Lažno pozitiven izvid testa namreč dobimo tudi, če preiskovanec tri dni pred izvedbo testa uživa redkvice, brokoli, radič, cvetačo, ribe, rdeče meso ali po čezmernem uživanju alkohola. Pozitiven re-

zultat dobimo tudi, če preiskovanec krvavi iz dlesni, nosu ali prejema zdravila, po katerih lahko krvavi (acetsalicilna kislina, nesteroidna protivnetna zdravila – NSAR, antikoagulantna zdravila, antimetaboliti, kemoterapevtiki...). Tudi prisotnost antiseptikov, kot so jod, povidon in borova kislina, prisotnost v prebavni cevi daje lažno pozitiven rezultat testa. Lažno negativen rezultat hematesta dobimo, če preiskovanec dnevno uživa več kot 250 mg vitamina C. Večjo občutljivost kemičnega hematesta dosežemo z dieto, pri kateri bolnik nekaj dni pred izvedbo testa ne uživa navedenih živil ali zdravil.

Imunokemični test temelji na protitelesih, ki se specifično vežejo na človeški hemoglobin. Nanj ne vpliva prehrana in za izvedbo testa ni potrebna posebna dieta (9, 11). Je zelo občutljiv, zaznava okoli 50 ng človeškega hemoglobina v 1 g blata. V primerjavi z običajnim kemičnim testom, ki temelji na gvajaku, je imunokemični test bistveno bolj natančen in uporaben pri odkrivanju krvavitve iz debelega črevesa, saj se ne odziva na molekule hema, ki nastanejo v črevesu po presnovi molekule hemoglobina, ki izvira iz zgornje prebavne cevi. Lahko bi na podlagi te značilnosti s kombinacijo obeh testov ločili vir krvavitve iz zgornje ali spodnje prebavne cevi (11). Imunokemični test ima v primerjavi z običajnim kemičnim hematestom višjo občutljivost in približno enako specifičnost, omejujoč dejavnik pa je visoka cena testa. Zaradi večje občutljivosti daje tudi več lažno pozitivnih rezultatov, kar vodi v nepotrebne endoskopske in druge diagnostične preiskave, večje stroške in nenazadnje neutemeljeno večjo zaskrbljenost preiskovancev (13). Za večjo natančnost in povednost hematesta se običajno uporabljajo trije različni vzorci blata, odvzeti v obdobju nekaj dni. Pri tem nas vodi dejstvo, da bolezenske spremembe v prebavni cevi krvavijo le občasno. Tako ni nujno, da je vsak hematest pozitiven. Z večkratnim odvzemom vzorcev blata se poveča verjetnost, da bo test pozitiven.

Pregled blata na prikrito krvavitev je dandanes kljub sodobnim diagnostičnim postopkom dobro uveljavljena metoda za odkrivanje raka DČD tudi v razvitih deželah. V randomiziranih raziskavah je bilo potrjeno, da uporaba hematesta, ki ji sledi nadaljnja diagnostična in terapevtska obravnava, zmanjšuje umrljivost za rakom DČD (3, 4). Z endoskopskim odkrivanjem in odstranjevanjem polipov, iz katerih se v približno 90 % razvije rak, pripomore k zniževanju incidence raka DČD (13).

Bolniki zdravljeni na oddelku za gastroenterologijo in endoskopijo SBM nedvomno ne predstavljajo značilnega vzorca celotnega prebivalstva. Običajno so to starostniki z različnimi internističnimi boleznimi, ki potrebujejo bolnišnično obravnavo. Po podatkih za leto 2005 iz podatkovne baze Medis SBM je imelo 563 hospitaliziranih bolnikov (47,7 %) od skupno 1181 bolnikov prvo (»glavno« za skupine primerljivih primerov) gastroenterološko odpustno diagnozo (10). Rutinska uporaba hematesta v sklopu osnovnih laboratorijskih preiskav pri vseh bolnikih na našem oddelku, ki jo izvajamo zadnjih nekaj let, nam je poleg anamneze in kliničnega pregleda v pomoč pri nadaljnji diagnostični obravnavi bolnikov. Izsledki analize

potrjujejo, da je polovica pozitivnih hematestov (48,6 %) posledica krvavitve iz zgornjih prebavil. Med vzroki prevladujejo erozivne spremembe sluznice zgornjih prebavil, ki so pogosto posledica načina življenja, neprimerne prehrane, stresa ali uživanja nekaterih zdravil. Med pomembne vzroke sodijo tudi zapleti jetrne ciroze. Ti bolniki so v našem okolju pogosti. Le manjši odstotek prikrite krvavitve je rak zgornjih prebavil (rak želodca 3,6 %, tumor papile Vateri 1,3 %) in polipi (1,3 %). Analiza potrjuje, da je tretjina vseh pozitivnih hematestov iz spodnjih prebavil posledica krvavitve iz malignih in benignih neoplazem (10,5 % rak DČD in 6,6 % polipi DČD; skupaj 17,1 %). Druga tretjina so bolniki s KVČB, ki z napredovanjem bolezni prav tako predstavljajo ogroženo skupino za razvoj maligne bolezni črevesa. Nedvomno ti podatki potrjujejo, da je smiselno opravljati ta enostaven test, ki nas lahko usmerja v ciljan diagnostičen postopek.

Verjetno bo v prihodnosti potrebno, da postane hematest splošno dostopen in da ga bodo lahko opravljali tudi v ambulantah družinske medicine, saj se bo povečala možnost za zgodnejše odkrivanje nekaterih bolezni, ki v našem okolju predstavljajo velik zdravstveni problem. Med take bolezni nedvomno sodi tudi rak DČD. V zgodnji obliki raka DČD bolniki pogosto nimajo kliničnih težav ali pa so simptomi in znaki neznačilni (12). Bolezen se sicer pogosto izrazi z občasnimi krvavitvami. Rak DČD je v Sloveniji po podatkih Registra raka Slovenije iz leta 2001 drugi najpogostejši rak pri moških (incidenca 64/100.000) in tretji najpogostejši rak pri ženskah (incidenca 48/100.000) (8). Je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji in po svetu. Bolezen je ozdravljiva, če jo odkrijemo v zgodnji obliki, ko je še omejena na organ izvora in jo kirurško odstranimo. Z odkrivanjem in odstranjevanjem polipov (premalighnih sprememb sluznice črevesa), ki se pogosto izrazijo s prikritimi krvavitvami, lahko zmanjšamo incidenco raka. Žal v našem okolju (pre)pogosto odkrijemo raka DČD v napredovali obliki, ko je možnost ozdravitve majhna in napoved izida slaba (7).

Z rutinsko – presejalno uporabo hematesta v vsakdanji praksi pri vseh bolnikih, zdravljenih na našem oddelku, stremimo k oblikovanju ciljanega diagnostičnega postopka tudi pri bolnikih, ki so zdravljeni zaradi drugih internističnih bolezni. Z uveljavitvijo tega enostavnega testa na drugih bolnišničnih oddelkih naše ustanove in v ambulantah družinske medicine pričakujemo, da bomo ugotovili del bolnikov z zgodnjimi oblikami bolezni prebavil, tudi take z rakom DČD.

Zaključki

Test na prikrito krvavitev je enostaven klinični test. Vloga in pomen tega testa pri presejanju prebivalstva za raka DČD je bila potrjena v preteklosti z rezultati različno zasnovanih raziskav v razvitih deželah. Če ga bomo začeli razširjeno rutinsko uporabljati kot presejalni test, nas lahko usmerja pri ciljani diagnostični obravnavi in zgodnjemu ugotavljanju nekaterih bolezni prebavne cevi, med drugim tudi raka črevesja, ki je eden od pomembnejših zdravstvenih problemov v našem okolju. Test moramo izvajati v različnih oko-

ljih: ambulantah družinske medicine, na različnih oddelkih bolnišničnih ustanov, ob različnih preventivnih pregledih ... Uporaba testa je še zlasti pomembna pri ogroženih skupinah ljudi, med katere sodijo tisti z adenomatskimi polipi, KVČB, člani družin z dednim nepolipoznim kolorektalnim rakom, potomci staršev z rakom DČD, bolniki po operaciji raka črevesa in pri vseh osebah po 50. letu starosti.

Z osveščanjem prebivalstva o spremembi življenjskih navad, opozarjanjem na bolezenske simptome in znake raka DČD, s primerno izvedenim presejanjem bolnikov po 50. letu s testom na prikrito krvavitev v blatu ter ciljanim iskanjem in spremljanjem ogroženih oseb za razvoj te oblike raka, lahko v prihodnje bistveno prispevamo k znižanju umrljivosti in incidence te bolezni.

Literatura

- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, et al. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Eng J Med* 1993; 328:1367-71.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348:1472-7.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal occult-blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-71.
- Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of Fecal Occult-Blood Screening on the Incidence of the Colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 343:1603-7.
- Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1635-40.
- Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
- Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estove J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: 128-49.
- Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
- Lambert R, Mahé C. Screening for Digestive Cancers: from theory to practise. *World Gastroenterology News* 2005; 11: 42-5.
- Podatkovna baza MEDIS. Računalniški center Splošne bolnišnice Maribor. Letno poročilo 2005.
- Young GP, Rozen P. Faecal immunochemical test (FITs) for haemoglobin: a paradigm shift from non-invasive faecal screening test for colorectal cancer. *World Gastroenterology News* 2005; 11: 22-4.
- Ferkolj I, Markovič S. Kolorektalni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 2nd ed. Ljubljana: EWO; 2005. p. 535-42.
- Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke - preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vest* 2006; 75: 29-37.