

آزمایش های خون پنهان در مدفوع

دکتر حسن بیات

دکترای حرفه ای علوم آزمایشگاهی

در این روزها، توجه به غربال گری سرطان کولورکتال (CRC) افزایش زیادی یافته است. CRC در مردان پس از سرطان ریه و پروستات جایگاه سوم، و در زنان پس از سرطان سینه جایگاه دوم را در جهان دارد. نزدیک به ۶۰٪ از موردها در کشورهای پیشرفته دیده می شود. نتوپلازی مهم کولون، که به صورت پولیپ های پیشرفته ای آدنومی و سرطان شناخته شده است، بیشتر در سن بالای ۵۰ سال رخ می دهد، و بروز و نیز مرگ و میر آن در مردان بیشتر از زنان است.

البته در این میان گزارش های خوش نیز وجود دارد؛ به عنوان نمونه در امریکا افزایش آگاهی، تغییرهای شیوه ای زندگی، و روش های شناسایی بهتر به کاهش بروز آن انجامیده است، که می تواند نتیجه ی برداشت پولیپ های پیش سرطانی طی کولونوسکوپی باشد.

کولونوسکوپی “معیار طلایی” تشخیص است. چند روش غربال گری وجود دارد که پیش نیاز کولونوسکوپی به شمار می آید. از این میان می توان از آزمایش خون پنهان در مدفوع (FOBT)، سیگموئیدوسکوپی خمش پذیر به تنهایی یا همراه FOBT، تنقیه ای باریوم دابل

کنتراست، و به تازگی آزمایش DNA ی مدفوعی و کولونوگرافی با CT، نام برد.

به خوبی روشن شده است که خطر برگشت CRC و مرگ به دنبال آن، وابستگی نزدیکی با مرحله ی بیماری در زمان جراحی اولیه دارد. در صورت شناسایی CRC در مرحله ی زودرس (لوکالیزه)، شانس زندگی ۵ ساله ۹۱٪ است؛ گرچه، تنها ۳۹٪ بیماران در این مرحله شناسایی می شوند، که بخشی از آن به دلیل انجام نشدن غربال گری یا کم انجام شدن آن است. پژوهش های تازه نشان می دهند که غربال گری CRC با انجام سالانه یا دوسالانه ی FOBT به شناسایی زودتر CRC، و در نتیجه کاهش مرگ و میر ناشی از CRC، می انجامد. هر دوی ACS^۱ و USPSTF^۲ توصیه می کنند که افراد دارای خطر متوسط در سن بالای ۵۰ سال شکل هایی از غربال گری سرطان کولون را انجام دهند. آزمایش های مدفوع، به ویژه آن هایی که خون پنهان را شناسایی می کنند (FOBT)، همچنان یکی از گزینه های پذیرفته شده هستند. NACB^۳ پس

^۱American Cancer Society
^۲U.S Preventative Services Task Force
^۳National Academy of Clinical Biochemistry

از بررسی مارکرهای CEA، CA ۲۴۲، CA ۱۹.۹، suPAR^۵ نتیجه گرفته است که بر پایه ی دانسته های کنونی، FOBT همچنان کارآترین مارکر برای غربال گری سرطان کولورکتال است.

FOBT آزمایشی آسان برای غربال گری خونریزی گوارشی بدون نشانه است. اگر FOBT مثبت شود آنگاه کولونوسکوپی راهکار انتخابی برای بررسی سرچشمه ی خونریزی است. با وجود این، نزدیک به ۱۳ تا ۴۲٪ از بیماران FOBT- مثبت کولونوسکوپی منفی دارند. بررسی های گوناگون نشان داده است که فراوانی ضایعه های خونریزی دهنده در بخش بالایی دستگاه گوارش برابر یا بیش از ضایعه های بخش پایینی است. چند سالی است که به جای روش سنتی گایاک برای جستجوی خون پنهان در مدفوع، روش های ایمنی شیمیایی به بازار آمده است که ویژگی بیشتری برای خون برآمده از بخش پایینی گوارش دارد، و از این راه به کاهش FOBT های مثبت با کولونوسکوپی منفی می انجامد. در این نوشته، کاستی ها و برتری های روش سنتی شناسایی FOBT و روش های نوین از دیدگاه آزمایشگاهی بررسی می شود.

FOBT سنتی

بسیاری از برنامه های غربال گری هنوز هم از روش سنتی و کم حساسیت گایاک (gFOBT) بهره می گیرند. چنین پیدا است که خونریزی پولیپ های آدنومی و سرطانها ناپیوسته است، بنا بر این، در بیشتر کارت های gFOBT به کار رفته در برنامه های غربال گری، به تهیه ی ۲ نمونه از هر یک از سه نوبت مدفوع نیاز است (روی هم ۶ نمونه). هر کارت دارای ۶ جایگاه برای گذاشتن نمونه است؛ پس از کامل شدن جمع آوری نمونه، کارت برای آزمایش به آزمایشگاه فرستاده می شود. آزمایش گایاک بر پایه ی فعالیت

Tissue inhibitor of metalloproteinases type 1

Soluble urokinase plasminogen activator receptor

سودوپروکسیدازی مولکول “هم” قرار دارد. چنانچه در نمونه مولکول هم باشد، بر هیدروژن پروکسید اثر می کند و اکسیژن آزاد می کند. اکسیژن با اکسیده کردن ماده ی رنگزا، باعث ایجاد رنگ می شود

از برتری های آزمایش gFOBT، ارزان بودن آن است، بیشتر کارت های gFOBT دارای کنترل مثبت و منفی درونی هستند، مولکول “هم” در مدفوع خشک شده روی کارت ها به نسبت پایدار است، و نیز ویژگی های سنجشی این آزمایش به خوبی مستند شده است. نکته ی مهمتر آن که gFOBT دارای مستندترین گواهی ها برای روش غربال گری سرطان کولورکتال است. دربررسی مروری فراگیر Cochrane، گواهی بسیاری در پشتیبانی از gFOBT پیدا شده است، از جمله کاهش ۱۶ درصدی در خطر نسبی مرگ و میر سرطان کولورکتال.

با وجود این، gFOBT کاستی های چشمگیری دارد. واکنش گایاک ویژه ی هموگلوبین انسانی نیست. مواد خوراکی، به ویژه خون غیرانسانی و برخی سبزی ها که فعالیت سودوپروکسیدازی دارند، می توانند نتیجه ی مثبت دروغین بدهند. بنا بر این باید پیش از جمع آوری مدفوع برخی محدودیت های خوراکی رعایت شود. اگرچه به تازگی در یک پژوهش مروری فراگیر نشان داده شده است که این محدودیت های خوراکی بر میزان مثبت شدن اثر ندارد. بهر روی محدودیت های خوراکی و نیز نیاز به جمع آوری نمونه روی کارت gFOBT به کاهش پذیرش بیمار می انجامد؛ کاهش پذیرش بیمار درواقع به معنای کاهش حساسیت یک برنامه ی غربال گری است. مصرف مقدار زیاد اسید آسکوربیک می تواند نتیجه ی مثبت دروغین در پی داشته باشد. همچنین برخی داروها مانند آسپیرین، NSAID ها، و وارفارین می توانند نتیجه ی مثبت دروغین بدهند و به کاهش ارزش پیشگویانه ی مثبت gFOBT بیانجامد. برپایه سفارش برخی کارشناسان، اگر از نظر بالینی ممکن باشد، باید پیش از جمع آوری نمونه ی مدفوع مصرف وارفارین را قطع کرد.

چالش مهم عملی در این باره، نبود راهی برای خودکارکردن آزمایش gFOBT است. افزون بر آن، چون آزمایش با چشم انجام می شود، به کار آزمودگی کارکنان وابسته است و بی تجربگی سبب خطا در آزمایش می شود. کاستی دیگر آن، چون مولکول "هم" در نمونه‌ی اصلی مدفوع ناپایدار است. برای پایداری نمونه، باید آنرا بر روی کارت‌های gFOBT گذاشت و اجازه داد تا خشک شوند.

نکته‌ی بسیار مهم دیگر این است که ویژگی و حساسیت بالینی gFOBT برای نتوپلازی، بهینه نیست و دارای نتیجه‌های مثبت و منفی دروغین فراوان است. دریک مرور فراگیر، پژوهش‌های مربوط به تکرار سالانه یا دوسالانه‌ی gFOBT نشان داد که حساسیت گزارش شده برای سرطان کولورکتال از ۵۱ تا ۱۰۰٪، و ویژگی از ۹۰ تا ۹۷٪ است. همچنین ارزش پیشگویی مثبت، یعنی درصد جواب‌های مثبتی که مثبت واقعی هستند، بین ۲/۴ تا ۱۷٪ بود. مثبت شدن آزمایش gFOBT نشانه‌ی قطعی سرطان کولون نیست. یک نتیجه‌ی مثبت می‌تواند نتیجه‌ی خونریزی از دستگاه گوارش بالای نیز باشد. جالب توجه آن که یک مرور تازه دیگر نشان داده است، در کسانی که دارای gFOBT مثبت است و کولونوسکوپی آن‌ها منفی می‌شود، داده‌های کنونی برای توصیه به نفع یا بر علیه انجام ازوفاگواستروئودونوسکوپی نارسا است، و در این باره‌ی داوری بالینی ارزشمند است.

کاستی‌های یاد شده به تغییر گرایش از gFOBT به سوی روش‌های نوین انجامیده است. یک بررسی تازه در امریکا که به نارسایی‌های غربال گری سرطان کولورکتال پرداخته است، نشان می دهد که برخی از پزشکان همچنان از gFOBT به جای روش‌های نوین جستجوی خون پنهان بهره گیری می کنند. در استرالیا، نتیجه‌ی یک بررسی نشان می دهد که gFOBT در شرایط حاد بیمارستانی هیچ کاربردی ندارد. دستورکارهای بالینی بنیادی در انگلستان همه علیه کاربرد gFOBT (در

ارزیابی بیماران نشان دار) است، و به جان آن توصیه می‌شود که این بیماران مستقیم برای بازدید روده‌ها فرستاده شوند. در نتیجه‌ی این توصیه‌ها، بسیاری از آزمایشگاه‌های بیمارستانی در این کشور دیگر gFOBT انجام نمی‌دهند و به بخش‌های بیمارستانی، درمانگاه‌ها، و پزشکان عمومی سفارش می‌کنند که آن‌ها نیز دیگر gFOBT انجام ندهند.

امروزه، بسیاری از آزمایشگاهیان و دیگر کارکنان پایش سلامتی در امریکا و اروپا به این نتیجه رسیده‌اند که کاستی‌های gFOBT بیشتر از سودهای آن است. بنا بر این، منطقی است که بپرسیم آیا دیگر gFOBT سنتی یک روش تاریخ گذشته است؟ دستورکارها با هم فرق دارد، در امریکا گزینه‌ی برتر برای غربال گری سرطان کولورکتال بهره‌گیری از FOBT خیلی حساس به شکل روش گایاک با ایمنی- شیمیایی است.

آزمایش‌های جدید خون پنهان در مدفوع

چند سالی است که gFOBT خیلی حساس (hs-gFOBT) در دسترس است، و برخی از دستورکارها از کاربرد آن پشتیبانی می‌کند. با وجود این، این روش‌ها نسبت به gFOBT سنتی از کاربرد همگانی جهانی برخوردار نیست و ویژگی‌های اجرایی بالینی و سنجشی آن‌ها کمتر شناخته شده است. تا کنون گواهی‌های به دست آمده نشان می‌دهد که hs-gFOBT شمار بیشتری از نمونه‌های نتوپلازی مهم کولورکتال را شناسایی می‌کند، اما نتیجه‌های مثبت دروغین بیشتری نیز می‌دهد و شاید از برخی کاستی‌های gFOBT سنتی نیز برخوردار باشد.

هم اکنون، نگاه‌ها بیشتر به سوی آزمایش ایمنی شیمیایی مدفوع (FIT) است. این روش گاهی به نام آزمایش ایمنی شیمیایی خون پنهان در مدفوع (iFOBT) نیز گفته می‌شود. اما نام FIT پسندیده تر

است، زیرا FIT و gFOBT تفاوت‌های بسیاری دارند و نام‌های ناهمسان آنها نیز گواه بر این واقعیت است.

آزمایش‌های ایمنی شیمیایی مدفوع

امروزه بسیاری از دستورکارها در امریکا، اروپا و جاهای دیگر از به کارگیری FIT برای غربال گری سرطان کولورکتال پشتیبانی می‌کنند. در روش FIT از آنتی‌بادی‌های تک دودمانی یا چند دودمانی علیه بخش گلوبینی مولکول هموگلوبین انسانی بهره گیری می‌شود. که هموگلوبین سالم و یا فرآورده‌های ابتدایی تجزیه‌ی آن را شناسایی می‌کند. حساسیت سنجشی FIT ۱۰ برابر کمتر از FOBT است. البته این روش‌های گرانتر هستند.

روش‌های FIT به گونه کیفی یا کمی در بازار هست. روش کمی FIT دارای چند برتری مهم است. نسبت به gFOBT شمار بیشتری از نتوپلازی‌های مهم کولورکتال را شناسایی می‌کند، و کاربر پسندتر است. رویهم رفته نیازه یک یا دو نمونه است، و به این شکل پذیرش بیمار بیشتر می‌شود. این آزمایش برای خونریزی‌های بخش‌های پایینی دستگاه گوارش ویژگی بیشتری دارد، زیرا خون بر آمده از بخش‌های بالایی دستگاه گوارش پیش از تشکیل مدفوع، هضم آنزیمی می‌شود. ویژگی سنجشی بالای FIT همچنین به این معنا است که در این آزمایش تداخل خوراکی‌ها و داروها مطرح نیست. به علاوه، به دلیل استفاده از نوارها یا کاست‌های همراه با کنترل مثبت درونی که برای آزمایشگاهیان بسیار آشنا است، کار با آن‌ها ساده و قابل اعتماد است.

پژوهش‌های زیادی در باره‌ی FIT چاپ شده است. یک پژوهش تازه در هلند FIT اتوماتیک را در برابر gFOBT آزموده است. این کارآزمایی تصادفی و کنترل شده ۲۰۶۲۳ بیمار را که از آن‌ها یک نمونه‌ی مدفوع برای FIT گرفته شده بود در برمی‌گرفت. پژوهشگران دریافتند که میزان مثبت شدن نمونه‌ها با روش FIT به طور چشمگیری بالاتر از gFOBT

بود (۵/۵٪ در برابر ۲/۴٪). شمار شرکت کنندگانی که برای تشخیص سرطان کولونوسکوپی شدند، در هر دو مورد یکسان بود. با وجود این، FIT به طور چشمگیری آدنوم‌ها و سرطانهای بیشتری را شناسایی کرد. این پدیده به وسیله‌ی بسیاری دیگر نیز نشان داده شده است. در پژوهشی که در تایلند انجام شده است (جایی که هم سرطان کولورکتال در آن افزایش فزاینده‌ای دارد و هم زخم‌های ناشی از هلیکوباکتر پیلوری فراوانی زیادی دارد) ویژگی FIT برای پیش‌بینی سرطان کولورکتال، آدنوم یا هر ضایعه‌ی مهم خونریزی‌دهنده در بخش پایینی دستگاه گوارش ۹۰٪، و حساسیت آن برای نتوپلاسم در کولون ۲۵٪ و برای سرطان کولورکتال ۹۶٪ بود.

اگرچه روش کمی FIT نسبت به gFOBT برتری‌های زیادی دارد، اما کاستی‌هایی هم دارد. انجام آزمایش زمان بیشتری می‌برد. همچنین چون پایداری هموگلوبین در نمونه کم است، باید نمونه‌ها را زودتر (در چند روز) آزمایش کرد. حال آنکه نمونه‌های روی کارت‌های gFOBT پس از خشک شدن دست کم یک هفته پایدار می‌ماند. شاید بزرگترین کاستی FIT آن است که نسبت به gFOBT میزان مثبت شدن آن بیشتر است. بنا بر این، بهره‌گیری از روش کمی FIT به ارجاع‌های بیشتر به کولونوسکوپی خواهد انجامید و می‌تواند برای سامانه‌های پایش سلامتی، به ویژه در کشورهای دارای محدودیت، بار زیادی را در پی داشته باشد.

نکته‌های عملی و سنجش اتوماتیک

در باره‌ی روش کمی FIT، باید در نظر داشت که روش‌های تجاری موجود با یکدیگر تفاوت فراوانی دارند. پژوهشگران آلمانی دریافتند که میزان مثبت شدن پاسخ‌ها در فرآورده‌های شرکت‌های بازرگانی، گوناگون است. این پدیده می‌تواند بازتاب‌دهنده‌ی تفاوت در حساسیت‌های

سنجشی آن‌ها باشد. میزان مثبت شدن از ۶/۴ تا ۴۶/۸٪ بود، و سازگاری کلی بین آزمایش‌های گوناگون تنها کم تا متوسط بود. افزون بر تفاوت در میزان مثبت شدن، همچنین ویژگی‌های اجرایی بالینی آن‌ها نیز گوناگون بود.

در برنامه‌های غربال گری گسترده، شماری از کاستی‌های روش کمی FIT را می‌توان با بهره‌گیری از سامانه‌های سنجشی کاهش داد. شکل‌های گوناگونی از این سامانه‌ها در بازار وجود دارد و چند سالی است که در ژاپن و کشورهای شرق آسیا، و به تازگی در استرالیا، ایتالیا و جاهای دیگر به کار گرفته شده‌است. کشورهای بسیار دیگری نیز پژوهش‌هایی در باره‌ی کاربرد این سامانه‌ها با هدف تغییر از gFOBT به FIT را انجام داده اند و یا در دست انجام دارند.

از برتری‌های سامانه‌های سنجش FIT آن‌است که می‌توان با آن‌ها نمونه‌های بسیار زیادی را آزمایش کرد، بی‌دقتی کمتری داشت، و نادرستی ناشی از کاربر را حذف کرد. در این سامانه‌ها از لوله برای جمع‌آوری نمونه استفاده می‌شود که برای افراد پذیرفتنی‌تر است. با وجود این، ممکن است هموگلوبین در بافر درون لوله پایدار نباشد، که می‌تواند به شناخته نشدن شماری از مورد‌های مهم بیماری بیانجامد. سودمندی بزرگ این دستگاه‌ها آن است که سازمان‌دهندگان برنامه‌های غربال گری می‌توانند غلظت‌برشگاهی^۶ هموگلوبین را بر پایه‌ی نیازهای بومی تعیین کنند.

تعداد نمونه‌هایی که باید بیمار جمع‌آوری کند نیز از نکته‌های مهمی است که باید در نظر داشت. شمار نمونه‌ها نه تنها با بار کاری آزمایشگاه بستگی دارد، بلکه بر رابطه بین حساسیت و ویژگی بالینی نیز اثرگذار است. با وجود این، در یک پژوهش چند مرکزی که تاثیر برشگاه‌های گوناگون و نیز آزمایش یک نمونه در برابر دو نمونه را در ۲۰۵۲۹ مورد با خطر متوسط بررسی شد. پژوهشگران دریافتند که هیچ یک از راهکارها برتری روشنی ندارد.

Cut-off

گواهی‌های بسیار تازه‌تر نشان می‌دهند که غلظت‌های برشگاهی پایین تر، پولیپ‌های آدنومی پیشرفته را به خوبی شناسایی می‌کنند.

جمع‌بندی:

امروزه دستور کارهای بسیار همچنان بهره‌گیری از gFOBT سنتی را برای برنامه‌های غربال گری سرطان کولورکتال در جمعیت‌های بدون نشانه را توصیه می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که بهره‌گیری از آن‌ها در کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری موثر بوده است. با وجود این، گزارش‌های فراوانی نیز در باره‌ی چالش‌های جمع‌آوری و آزمایش نمونه‌های مدفوع با این روش به چاپ رسیده است.

اگرچه gFOBT دارای جنبه‌های منفی چندی است، اما بی‌گمان همچنان هنوز به نام یک آزمایش غربال گری کولورکتال پا برجا است. با وجود این، FIT به طور فزاینده‌ای به عنوان جایگزین gFOBT جای خود را باز می‌کند. هر دوی ACS و USPSTF روش FIT را برای غربال گری بیماران با خطر متوسط در سن بالای ۵۰ سال مناسب می‌دانند. به ویژه، روش کمی FIT اتوماتیک توان آن را دارد که به دلیل برتری‌های چشمگیری که دارد به یک راهکار جهان‌پسند، دست کم برای برنامه‌های غربال گری گسترده، تبدیل شود. به ویژه آن که این شیوه‌آدنوم‌ها و سرطان‌ها را با حساسیت بالا با آزمایش یک نمونه شناسایی می‌کند. در برنامه‌های غربال گری می‌توان غلظت برشگاهی هموگلوبین را چنان تعیین کرد که مناسبترین میزان مثبت شدن، و از این راه ویژگی‌های بالینی دلخواه را به دست آورد.

چند نکته

- در یک بررسی که به علت‌های نارسایی برنامه‌ی غربال گری در امریکا پرداخته شده است، آمده

است که برخی پزشکان به دنبال دریافت جواب مثبت FOBT، به جای فرستادن بیمار برای کولونوسکوپی، دستور تکرار آزمایش را می‌دهند؛ کاری که ممکن است به دلیل خونریزی ناپیوسته‌ی این ضایعه‌ها به جواب منفی دروغین در آزمایش تکراری بیانجامد.

نکته‌ی دیگر آن‌است که اگر خون مدفوع به اندازه‌ای باشد که با چشم دیده شود نباید FIT انجام شود و به جای آن باید دیدن خون به پزشک خود گزارش شود. آزمایش‌های FIT برای شناسایی خون پنهان هستند و وقتی که مقدار خون در نمونه زیاد باشد ممکن است به دلیل رخداد پیش‌منطقه‌ای آزمایش منفی شود.

ضایعه‌های کولورکتال، از جمله برخی پولیپ‌ها و سرطانهای کولورکتال، ممکن است به طور ناپیوسته خونریزی کنند یا هرگز خونریزی نکنند. همچنین ممکن است خون درون یا روی نمونه به طور یکنواخت پخش نباشد. بنا بر این، ممکن است در حالی که ضایعه‌ی بخش پایینی در کار است یا در نمونه خون وجود دارد باز

منبع‌ها:

هم آزمایش منفی شود. برای افزایش حساسیت آزمایش بهتر است دو نمونه در دو روز گوناگون گرفته شود.

هردوی ACS و USPSTF متفقند که آزمایش FIT قابل انجام بر روی نمونه‌ی به دست‌آمده طی معاینه‌ی انگشتی رکتوم (DRE) نیست. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که حساسیت FOBT برای سرطان کولورکتال با بهره‌گیری از نمونه‌های DRE تنها ۴/۹٪ است.

به تازگی به اثر داروهای ضدپلاکتی بر اجرای FIT توجه شده است. پژوهش‌های انجام شده در جمعیت‌های غربی نشان داده‌اند که ممکن است است این داروها حساسیت FIT در شناسایی نفوپلاسم کولون را بدون کاهش یا با کاهش جزئی ویژگی افزایش دهند.

در باره‌ی دلیل کولونوسکوپی‌های منفی در افراد FIT- مثبت علت‌های گوناگونی بیان شده است از جمله هموروئید، داروهای ضدپلاکتی و هموگوبین پایین خون.

- 1)NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic Colorectal Cancer Manuscript (3C); NABC website; دیده شده در مرداد ۹۰
- 2)Fecal Occult Blood Tests; Callum G. Fraser; Clinical Laboratory News; March 2011: vl 30,n 3
- 3)Performance of the immunochemical fecal occult blood tests in predicting lesions in the lower gastrointestinal tract; Tsun-Hsien Ching et al; CMAJ; www.cmak; August 2 2011
- 4)Insur®FITTM Medical Professional; www.insuretest.com/medical/faq.php; دیده شده در مرداد ۹۰