

آزمایش‌های خون پنهان در مدفوع

حسن بیات – آزمایشگاه سنیا (قائم‌شهر)
(این نوشته در مجله‌ی "تشخیص آزمایشگاهی"، زمستان ۹۰ به چاپ رسیده است.)

به تازگی، توجه به غربالگری کولورکتال (CRC) افزایش زیادی یافته است. در سراسر جهان، CRC در مردان پس از کولورکتال و پروستات جایگاه سوم، و در زنان پس از کولورکتال جایگاه دوم را دارد؛ نزدیک به ۶۰٪ از موردها در کشورهای پیشرفته روی می‌دهد. نوپلازی مهم کولون، که به صورت پولیپ‌های پیشرفته‌ی آدنومی و کولورکتال تعریف شده است، بیشتر در سن بالای ۵۰ سال رخ می‌دهد، و بروز و نیز مرگ و میر آن در مردان بیشتر از زنان است.

البته خبرهای خوش نیز وجود دارد؛ به عنوان نمونه در امریکا افزایش آگاهی، تغییرهای شیوه‌ی زندگی، و روش‌های شناسایی بهتر به کاهش بروز آن انجامیده است، که می‌تواند نتیجه‌ی برداشت پولیپ‌های پیش‌کنسری طی کولونوسکوپی باشد.

کولونوسکوپی به عنوان "معیار طلایی" در نظر گرفته می‌شود. چند روش غربالگری برای بررسی نیاز به کولونوسکوپی وجود دارد در برگیرنده‌ی آزمایش خون پنهان در مدفوع (FOBT)، سیگمئیدوسکوپی خمش‌پذیر به تنهایی یا همراه FOBT، تنقیه‌ی باریوم دابل کنتراست، و به تازگی آزمایش DNA مدفوعی و کولونوگرافی با CT.

به خوبی مشخص شده است که خطر برگشت CRC و مرگ به دنبال آن، بستگی نزدیکی با مرحله‌ی بیماری در زمان جراحی اولیه دارد. در صورت شناسایی CRC در مرحله‌ی زودرس لوکالیزه شده، شانس زندگی ۵ ساله ۹۱٪ است؛ با وجود این، تنها ۳۹٪ بیماران در این مرحله شناسایی می‌شوند، که بخشی از آن به دلیل انجام نشدن غربالگری یا کم انجام شدن آن است. پژوهش‌های تازه نشان می‌دهند که غربالگری CRC با انجام سالانه یا دوسالانه‌ی FOBT به شناسایی زودتر CRC، و در نتیجه کاهش مرگ و میر ناشی از CRC، می‌انجامد. هر دوی ACS^۱ و USPSTF^۲ توصیه می‌کنند که افراد دارای خطر متوسط در سن بالای ۵۰ سال شکل‌هایی از غربالگری کولورکتال را انجام دهند. آزمایش‌های مدفوعی، به ویژه آن‌هایی که خون پنهان را شناسایی می‌کنند (FOBT)، همچنان یکی از گزینه‌های پذیرفته شده هستند. NACB^۳ پس از بررسی مارکرهای CEA، CA 242، CA 19.9، TIMP-1^۴، و suPAR^۵ نتیجه گرفته است که بر پایه‌ی دانسته‌های کنونی، FOBT همچنان کارآترین مارکر برای غربالگری کولورکتال است.

FOBT آزمایشی آسان برای غربالگری خونریزی گوارشی بدون علامت است. اگر FOBT مثبت شود آنگاه کولونوسکوپی راهکار انتخابی برای بررسی سرچشمه‌ی خونریزی است. با وجود این، نزدیک به ۱۳ تا ۴۲٪ از بیماران FOBT مثبت کولونوسکوپی منفی دارند. بررسی‌های گوناگون نشان داده‌اند که فراوانی ضایعه‌های خونریزی‌دهنده در بخش بالایی دستگاه گوارش برابر یا بیش از ضایعه‌های بخش پایینی است. چند سالی است که به جای روش سنتی گایاک برای جستجوی خون پنهان در مدفوع، روش‌های ایمنی-شیمیایی به بازار آمده‌اند که ویژگی بیشتری برای خون آمده از بخش پایینی گوارش دارند، و از این راه به کاهش FOBT‌های مثبت با کولونوسکوپی منفی می‌انجامند. در این نوشته، کاستی‌ها و برتری‌های روش سنتی شناسایی FOBT و روش‌های نوین از دیدگاه آزمایشگاهی بررسی می‌شود.

¹American Cancer Society

²U.S Preventative Services Task Force

³National Academy of Clinical Biochemistry

⁴Tissue inhibitor of metalloproteinases type 1

⁵Soluble urokinase plasminogen activator receptor

بسیاری از برنامه‌های غربالگری هنوز هم از روش سنتی و کم حساسیت گایاک (gFOBT) بهره می‌گیرند. چنین پنداشته می‌شود که خونریزی پولیپ‌های آدنومی و کنسرها ناپیوسته است، بنا بر این، بیشتر کارت‌های gFOBT به کار گرفته شده در برنامه‌های غربالگری به تهبی ۲ نمونه از هر یک از سه نوبت مدفوع نیاز دارند (روی هم ۶ نمونه). هر کارت دارای ۶ جایگاه برای گذاشتن نمونه است؛ پس از کامل شدن جمع‌آوری نمونه، کارت برای سنجش به آزمایشگاه فرستاده می‌شود. آزمایش گایاک بر پایه‌ی فعالیت سودوپروکسیدازی مولکول "هم" قرار دارد. چنانچه در نمونه مولکول هم باشد، بر هیدروژن پروکسید اثر می‌کند و اکسیژن آزاد می‌کند، اکسیژن ماده‌ی رنگزا را اکسید کرده رنگ تولید می‌کند.

از برتری‌های آزمایش gFOBT آن است که این آزمایش ارزان است، بیشتر کارت‌های gFOBT دارای کنترل مثبت و منفی درونی هستند، مولکول هم در مدفوع خشک شده روی کارت‌ها به نسبت پایدار است، و نیز ویژگی‌های سنجشی این آزمایش به خوبی مستند شده است. نکته‌ی مهمتر آن که gFOBT از مستندترین گواه‌ها به عنوان روش غربالگری کنسر کولورکتال برخوردار است. انجام‌دهندگان یک مرور فرآگیر Cochrane، گواه‌های بسیاری در پشتیبانی از gFOBT پیدا کردند، از جمله کاهش ۱۶ درصدی در خطر نسبی مرگ و میر کنسر کولورکتال.

با وجود این، gFOBT کاستی‌های چشمگیری دارد. واکنش گایاک ویژه‌ی هموگلوبین انسانی نیست. مواد خوراکی، به ویژه خون غیر انسانی و برخی سبزی‌ها که فعالیت سودوپروکسیدازی دارند، می‌توانند نتیجه‌ی مثبت دروغین بدهند. بنا بر این باید پیش از جمع‌آوری مدفوع برخی محدودیت‌های خوراکی رعایت شود؛ اگرچه به تازگی یک مرور سامانمند^۱ نشان داده است که این محدودیت‌های خوراکی بر میزان مثبت شدن اثر ندارد. محدودیت‌های خوراکی و نیز نیاز به جمع‌آوری نمونه روی کارت gFOBT به کاهش پذیرش بیمار می‌انجامد؛ کاهش پذیرش بیمار در واقع به معنای کاهش حساسیت یک برنامه‌ی غربالگری است. مصرف مقدار زیاد اسید آسکوربیک می‌تواند نتیجه‌ی مثبت دروغین در پی داشته باشد. همچنین برخی داروها مانند آسپیرین، NSAIDها، و وارفارین می‌توانند نتیجه‌ی مثبت دروغین بدهند و به کاهش ارزش پیشگویانه‌ی مثبت gFOBT بینجامد؛ برخی کارشناسان توصیه می‌کنند در صورتی که از نظر بالینی ممکن باشد باید پیش از جمع‌آوری نمونه‌ی مدفوع مصرف وارفارین قطع شود.

از کاستی‌های عملی آن است که هیچ راهی برای اتوماتیک کردن gFOBT وجود ندارد. به علاوه، بررسی آزمایش چشمی است و این ممکن است، به ویژه در باره‌ی کارکنان کم تجربه، سبب خطا در آزمایش شود. از کاستی‌های دیگر آن است که مولکول هم در نمونه‌ی اصلی مدفوع ناپایدار است و برای پایداری باید نمونه را بر روی کارت‌های gFOBT گذاشت و اجازه داد تا خشک شوند.

نکته‌ی بسیار مهم دیگر این است که ویژگی و حساسیت بالینی gFOBT برای نئوپلازی با اهمیت کمتر از مقدار ایدال است. نتیجه‌های مثبت و منفی دروغین فراوان است. یک مرور سامانمند پژوهش‌های مربوط به تکرار سالانه یا دوسالانه‌ی gFOBT نشان داد که حساسیت گزارش شده برای کنسر کولورکتال از ۵۱ تا ۱۰۰٪، و ویژگی از ۹۰ تا ۹۷٪ است. به علاوه، ارزش پیشگویانه‌ی مثبت، یعنی درصد جواب‌های مثبتی که مثبت واقعی هستند، بین ۲/۴ تا ۱۷/۰٪ بود. مثبت شدن آزمایش gFOBT نشانه‌ی قطعی کنسر کولون نیست. یک نتیجه‌ی مثبت می‌تواند نتیجه‌ی خونریزی از دستگاه گوارش بالایی نیز باشد. جالب توجه آن که یک مرور سامانمند جدید نشان داده است دانسته‌های کنونی برای توصیه به نفع یا بر علیه انجام ازوفاگوستروئودونوسکوپی در کسانی که gFOBT آن‌ها مثبت است اما کولونوسکوپی آن‌ها منفی می‌شود نارسا است. داوری بالینی در باره‌ی این موردها توصیه شده است.

کاستی‌های یاد شده به تغییر گرایش از gFOBT به سوی روش‌های نوین انجامیده است. یک بررسی جدید در امریکا در باره‌ی نارسایی‌های غربالگری کنسر کولورکتال نشان داده است که یکی از علت‌های این نارسایی‌ها دامه‌ی بهره‌گیری برخی از پزشکان از gFOBT به جای روش‌های نوین جستجوی خون پنهان است. یک بررسی در استرالیا به این

نتیجه رسید که gFOBT در شرایط حاد بیمارستانی هیچ کاربردی ندارد. دستورکارهای بالینی گواه-بنیاد در انگلستان در توصیه بر علیه کاربرد gFOBT در ارزیابی بیماران علامتدار همراهی هستند و به جان آن توصیه می‌کنند که این بیماران مستقیم برای دیدن 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 بر سودهای آن می‌چربد. بنا بر این، منطقی است که پرسیم آیا gFOBT سنتی یک روش از تاریخ گذشته است؟ اگرچه دستورکارها با هم فرق دارند، در امریکا گزینه‌ی برتر برای غربالگری کولورکتال بهره‌گیری از FOBT خیلی حساس به شکل گایاگی یا ایمنی-شیمیایی است.

آزمایش‌های جدید خون پنهان در مدفوع

چندین سال است که gFOBT خیلی حساس (hs-gFOBT) در دسترس است، و برخی از دستورکارها از کاربرد آن پشتیبانی می‌کنند. با وجود این، این روش‌ها نسبت به gFOBT سنتی از کاربرد همگانی جهانی برخوردار نیستند و ویژگی‌های اجرایی بالینی و سنجشی آن‌ها کمتر شناخته شده است. اگرچه گواه‌های به دست آمده نشان می‌دهند که hs-gFOBT شمار بیشتری از موردهای نئوپلازی مهم کولورکتال را شناسایی می‌کند اما نتیجه‌های مثبت دروغین بیشتری نیز می‌دهند و به احتمال از برخی کاستی‌های gFOBT سنتی نیز برخوردار است.

هم اکنون، نگاه‌ها بیشتر به سوی آزمایش ایمنی-شیمیایی مدفوع (FIT) است. این روشگاهی با عنوان آزمایش ایمنی-شیمیایی خون پنهان در مدفوع (iFOBT) نیز نامیده می‌شود؛ اما عنوان FIT بیشتر مورد پسند است زیرا FIT و gFOBT تفاوت‌های بسیاری دارند و نام‌های ناهم‌اند بر این واقعیت تاکید می‌کند.

آزمایش‌های ایمنی- شیمیایی مدفوع

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

روش‌های FIT به صورت‌های کیفی یا کمی به بازار داده می‌شوند. روش کمی FIT دارای چند برتری مهم است. نسبت به gFOBT شمار بیشتری از نئوپلازی‌های مهم کولورکتال را شناسایی می‌کند، و کاربر پسندتر است. روی هم به یک یا دو نمونه نیاز است و به این شکل پذیرش بیمار بیشتر می‌شود. این آزمایش برای خونریزی‌های بخش‌های پایینی دستگاه گوارش ویژگی بیشتری دارد، زیرا خون آمده از بخش‌های بالای دستگاه گوارش پیش از تشکیل مدفوع هضم آنزیمی می‌شود. ویژگی سنجشی بالای FIT همچنین به این معنا است که تداخل خوراکی‌ها و داروها در باره‌ی این آزمایش مطرح نیست. به علاوه، به دلیل استفاده از نوارها یا کاست‌های دارای کنترل مثبت درونی که برای آزمایشگاهیان بسیار آشنا هستند انجام آزمایشگاهی 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 کار آزمایی 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 برای FIT به طور چشمگیری بالاتر از gFOBT بود (۵/۵٪ در برابر ۲/۴٪)، در حالی که شمار شرکت کنندگانی که برای پیدا کردن کولونوسکوپی نیاز داشتند در

هر دو مورد یکسان بود. با وجود این و بسیار مهمتر، همچنان که به وسیله‌ی بسیاری دیگر نیز نشان داده شده است، FIT به طور چشمگیری آدنوم‌ها و کنسرهای بیشتری را شناسایی کرد. در پژوهشی که در تایلند انجام شده است (جایی که هم کنسر کولورکتال در آن افزایش فزاینده‌ای دارد و هم زخم‌های ناشی از ه. پیلوری فراوانی زیادی دارد) ویژگی FIT برای پیش‌بینی کنسر کولورکتال، آدنوم یا هر ضایعه‌ی مهم خونریزی‌دهنده در بخش پایینی دستگاه گوارش ۹۰٪، و حساسیت آن برای نئوپلاسم در کولون ۲۵٪ و برای کنسر 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 هوگلوبین در نمونه کم است، نمونه‌ها باید تا چند روز آزمایش شوند حال آنکه نمونه‌های گذاشته شده روی کارت‌های gFOBT پس از خشک شدن دست کم یک هفته پایدار هستند.

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 پیش‌سلامتی، 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 تجارتي موجود با یکدیگر تفاوت فراوانی دارند. پژوهشگران آلمانی دریافته‌اند که روش‌های ساخت شرکت‌های گوناگون دارای میزان مثبت شدن گوناگون هستند، که 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. علاوه بر تفاوت در میزان مثبت شدن، همچنین ویژگی‌های اجرایی بالینی آن‌ها نیز گوناگون بود.

شماری از کاستی‌های روش کمی FIT در برنامه‌های غربالگری گسترده 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 شده‌اند. کشورهای بسیار دیگری نیز پژوهش‌های نمونه در باره‌ی کاربرد این سامانه‌ها با هدف تغییر از gFOBT به FIT را انجام داده‌اند یا در دست انجام دارند.

از برتری‌های سامانه‌های سنجش FIT آن است که می‌توان با آن‌ها شمار بسیار زیاد نمونه‌ها 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 شناسایی نشدن شماری از موردهای مهم بیماری بینجامد. از دیگر سودهای بزرگ این دستگاه‌ها آن است که سازمان‌دهندگان برنامه‌های غربالگری می‌توانند غلظت برشگاهی^۷ 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. تعداد نمونه‌ها نه تنها با بار کاری آزمایشگاه بستگی دارد، بلکه بر بده‌بستان بین حساسیت و ویژگی بالینی نیز اثرگذار است. با وجود این، در یک پژوهش چندمرکزی که تاثیر برشگاه‌های گوناگون و نیز آزمایش یک نمونه در برابر دو نمونه را در ۲۰۵۲۹ سوژه‌ی دارای خطر متوسط بررسی کرد، پژوهشگران دریافته‌اند که هیچ یک از راهکارها برتری روشنی ندارد. گواه‌های بسیار تازه‌تر نشان می‌دهند که غلظت‌های برشگاهی پایینت، پولیپ‌های آدنومی پیشرفته را به خوبی شناسایی می‌کنند.

جمع‌بندی

⁷Cut-off

امروزه، دستورکارهای چندی برای کنسر کولورکتال همچنان بهره‌گیری از gFOBT سنتی را برای برنامه‌های غربالگری در جمعیت‌های بدون علامت توصیه می‌کنند. گواها نشان می‌دهند که بهره‌گیری از آن‌ها به کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری می‌انجامد. با وجود این، همچنین گواه‌هایی نیز در باره‌ی سختی‌های پیرامون جمع‌آوری و آزمایش نمونه‌های مدفوع به این روش انباشته شده است.

اگرچه gFOBT دارای جنبه‌های منفی چندی است، اما بی‌گمان به عنوان یک آزمایش غربالگری کولورکتال همچنان تا چند وقت دیگر به کارگرفته خواهد شد. 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 غربالگری افراد دارای 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 غربالگری گسترده، تبدیل شود؛ به ویژه آن که این شیوه آدنوم‌ها و کنسر‌ها را با حساسیت بالا با آزمایش یک نمونه شناسایی می‌کند، و در برنامه‌های غربالگری 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 بررسی‌هایی که در باره‌ی علت‌های نارسایی برنامه‌ی غربالگری در امریکا انجام شده است یکی از علت‌ها این 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 بینجامد.
- نکته‌ی دیگر آن است که اگر خون مدفوع به اندازه‌ی 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 کنسر‌های 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 هم آزمایش منفی شود. برای افزایش حساسیت آزمایش بهتر است دو نمونه در دو روز گوناگون گرفته شود.
- هر دوی ACS و USPSTF بیان می‌کنند که آزمایش FIT قابل انجام بر روی نمونه‌ی به دست‌آمده طی معاینه‌ی انگشتی رکتوم (DRE) نیست. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که حساسیت FOBT برای کنسر 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 این داروها حساسیت FIT در شناسایی نئوپلاسم 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-HsienChing et al; CMAJ; www.cmak; August 2 2011
- 4) Insur®FIT™ Medical Professional; www.insuretest.com/medical/faq.php; دیده شده در مرداد
۹۰

