

Original Article

Diagnostic accuracy of m2 pyruvate kinase quick stool test and fecal occult blood test for detection of colorectal cancer

SeyedYazdan DokhtGhaffari *, Ramin Azhogh 

Department of Surgery, Imam Reza Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: yazdan_dokhtegafary@yahoo.com

Received: 1 October 2018 Accepted: 29 October 2018 First Published online: 18 July 2020

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August - September; 42(3):287-294

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) is the fourth most common cancer leading to death in the world. The main goal of screening methods are to detect cancer at its early stages. The aim of this study was to determine the diagnostic accuracy of M2pk and fecal occult blood test.

Methods: The patients with recent GI complaint underwent colonoscopy divided in two groups: A: positive finding in colonoscopy B: normal colonoscopy. All the patients provided fecal samples prior to bowel preparation.

Results: 102 patients with GI complaint (60.78% male and 39.22% female) with the mean age of 54.14 years old were included in our study. In the group of patient with positive m2pk level 83% of them have positive FOBT ($p < 0.05$). Sensitivity, specificity, PPV and NPV for the test of m2pk are with respect 64% / 84% / 80% / 71%, respectively and for FOBT are 84% / 82% / 83% and 84, respectively %.

Conclusion: The sensitivity, PPV and NPV fecal occult blood test in predicting lower GI complications such as polyp and intraluminal mass are higher than m2pk levels. Only the specificity of m2pk levels is higher than FOBT. So the result of m2pk in prediction normal patients is higher than FOBT. Also the relation between FOBT and m2pk levels is statistically significant in prediction lower GI cancers.

Keyword: Polyp, Intraluminal mass, M2pk, Fecal occult blood test, Colorectal cancer

How to cite this article: DokhtGhaffari S.Y, Azhogh R. [Diagnostic Accuracy of M2 Pyruvate Kinase Quick Stool Test and Fecal Occult Blood Test for Detection of Colorectal Cancer]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August-September; 42(3):287-294. Persian.

مقاله پژوهشی

ارزش تشخیصی تست پیروات کیناز M2 و خون مخفی در مدفوع در تشخیص کانسره‌های کولورکتال

سید یزدان دخت غفاری*، رامین آژوغ

بخش جراحی، مرکز آموزشی درمانی امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران
* نویسنده مسوول: ایمیل: Yazdan_dokhtegafary@yahoo.comدریافت: ۱۳۹۷/۶/۶ پذیرش: ۱۳۹۷/۹/۱۳ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۴/۲۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۲۸۷-۲۹۴

چکیده

زمینه: سرطان کولورکتال چهارمین سرطان منجر به مرگ در جهان می‌باشد. مهم‌ترین هدف از غربالگری، پیشگیری از کانسر کولورکتال با تشخیص می‌باشد. در این مطالعه اقدام به بررسی نقش پروتئین پیروات کیناز M2PK مدفوع به عنوان تست غربالگری اولیه در تشخیص و درمان سرطانهای کولورکتال شده است. **روش کار:** یکصد و دو بیمار که با شکایت های دستگاه گوارشی که اندیکاسیون بررسی بیشتر را دارند، تحت کولونوسکوپی قرار گرفته اند و به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول افراد با کولونوسکوپی مثبت و گروه دوم افراد با کولونوسکوپی منفی که وارد مطالعه شدند. قبل از آمادگی روده ای یک نمونه مدفوعی از بیماران جهت بررسی از نظر خون مخفی در مدفوع و سطح پروتئین M2pk اخذ گردید. **یافته‌ها:** در این مطالعه (۶۰/۷۸ درصد مرد و ۳۹/۲۲ درصد زن) با میانگین سنی $54/15 \pm 14$ سال با شکایت علائم گوارشی تحتانی شرکت کردند. با توجه به نتیجه پاتولوژی کولونوسکوپی در بین افرادی که نتیجه تست m2pk مثبت بوده ۸۳ درصد اینها خون مخفی مدفوع مثبت داشتند ($p < 0/05$). حساسیت ویژگی ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب برای تست m2pk، ۶۴٪، ۸۴٪، ۸۰٪ و ۷۱٪ و برای FOBT به ترتیب ۸۴٪، ۸۲٪، ۸۳٪ و ۸۴٪ بدست آمده است. **نتیجه گیری:** حساسیت، ارزش اخباری مثبت و منفی در تست خون مخفی در مدفوع در پیش بینی وجود پاتولوژی در دستگاه گوارشی تحتانی از قبیل پولیپ و توده ایترالومینال بیشتر از سنجش m2pk می‌باشد. در کل تست m2pk ارزش تشخیصی کمتری نسبت به تست خون مخفی مدفوع دارد.

کلید واژه‌ها: توده ایترالومینال، پولیپ، تست خون مخفی مدفوع، تست مدفوعی m2pk، سرطان کولورکتال

نحوه استناد به این مقاله: دخت غفاری س ی، آژوغ ر. ارزش تشخیصی تست پیروات کیناز M2 و خون مخفی در مدفوع در تشخیص کانسره‌های کولورکتال. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۲۸۷-۲۹۴

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سرطانهای کولورکتال چهارمین عامل مرگ و میر در جهان می‌باشد که سالانه ۱/۲ میلیون مورد جدید تشخیص داده می‌شود. علیرغم پیشرفتهای غربالگری جراحی و شیمی درمانی همچنان یکی از کانسره‌های شایع منجر به مرگ در کشورهای در حال توسعه است (۱). نوع HNPCC و FAP درصد کمی ۵٪ کل کانسره‌های کولورکتال را شامل شده در حالی که نوع اسپورادیک بیشتر موارد را شامل می‌شود. با توجه به اینکه کانسره‌های کولورکتال از مرحله آدنوم به سمت کارسینوم پیشرفت می‌کنند لذا زمان لازم را برای انجام غربالگری جهت تشخیص زودرس کانسره‌های کولورکتال را فراهم می‌کند. کانسر کولورکتال به عنوان یک بیماری خاموش که اکثر افراد تا زمانی که تومور به مرحله‌ی پیشرفته نرسد علائم خاصی از خود نشان نخواهد داد. میزان بقا وابسته به stage تومور در زمان تشخیص بوده و میزان بقای ۵ ساله‌ی بیماران در مراحل اولیه بیماری در حد ۹۳ درصد می‌باشد که با پیشرفت تومور میزان بقا کاهش می‌یابد. یکی از مهمترین ضروریات، تشخیص کانسره‌های کولورکتال در مراحل اولیه می‌باشد. که بر این اساس مودالیت‌های غربالگری متعددی بررسی و ارایه شده‌اند. افزایش دانش درمورد فاکتورهای مولکولی جهت تعیین ضایعات پیش سرطانی خیلی ضروری می‌باشند. پیشرفت کانسره‌های کولورکتال به صورت چند مرحله‌ای می‌باشد بطوری‌که از یک آدنوم به طرف کارسینوم پیشرفت می‌کند. فاکتور غربالگری که بتواند پولیپ را تشخیص بدهد باعث بهبود پروگنوز و نتایج عالی از نظر جراحی خواهد شد (۲).

انواع بیومارکرهای مورد استفاده در غربالگری شامل بیومارکرهایی که بر اساس آزمایش مدفوعی، می‌شود در غربالگری کانسره‌های کولورکتال بکار روند (شامل تست خون مخفی در مدفوع، بررسی ایمونوشیمیایی مدفوع، بررسی موتاسیون و متیلاسیون های DNA، بررسی پروتئین M2PK) و بیومارکرهایی که با آزمایش خون در غربالگری سرطانهای کولورکتال بکار رفته‌اند (شامل: DNA، *lncRNA1*-gene، *miRNA5*-gene، *mRNA 7-gene panel*، methylation هستند) که هر کدام دارای ویژگی و حساسیت خاص خود می‌باشد (۳).

بیومارکرهای متعددی از جمله تست خون مخفی در مدفوع و M2pk و endocannabinoid system molecules جهت بررسی و تشخیص زودهنگام کانسره‌های کولورکتال مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۴-۶).

انجام تست خون مخفی در مدفوع به عنوان روش غربالگری کانسر باعث کاهش ۱۶ درصدی میزان مورتالیت‌ها شده که زمانی که با سیگموئیدوسکوپی همراه می‌شود باعث کاهش ۳۰ درصدی در مورتالیت‌ها خواهد شد. تست خون مخفی در مدفوع براساس این اصل میباشد که توده پولیپوئید و کانسری نسبت به مخاط طبیعی

بیشتر دچار خونریزی می‌شود که بسته به سایز و اندازه و مرحله تومور می‌باشد لذا تست خون مخفی در مدفوع به عنوان یک تست در تشخیص زود هنگام پولیپ و کانسره‌های کولورکتال می‌باشد (۵). علیرغم حساسیت ۳۰ تا ۵۰ درصدی و ویژگی ۸۰ تا ۹۰ درصدی و هزینه کم تست خون مخفی در مدفوع همچنان به عنوان یکی از روشهای غربالگری مناسب استفاده میشود. آزمایش بیوشیمیایی جدید که به طور اختصاصی به ارزیابی هموگلوبین انسانی پرداخته باعث افزایش میزان حساسیت تست غربالگری خون مخفی مدفوعی شده است. M2PK نیز از سلولهایی که تکثیر فراوان و سریع دارند مثل فیبروبلاست‌ها سلولهای بنیادی و کولونوسیتها و اکثر کانسرها ترشح می‌شود. فرم فعال M2pk یک تترامر می‌باشد که باعث حفظ تکثیر و رشد پی در پی سلولهای سرطانی میشود و در واقع یک مارکر متابولیک تومور می‌باشد (۷-۹). در تومورهای گاسترو اینتستینال ریزش سلولهای سرطانی در لومن روده منجر به شناسایی M2pk با روش ELISA در مدفوع می‌شود که باعث تشخیص زودهنگام وجود یک پروسه تومورال با تکثیر بالا می‌شود. سیستم endocannabinoid به عنوان یک مهار کننده رشد سلولهای سرطانی شناخته شده است که افزایش سطح این ایزوانزیم منجر به کاهش میزان کانسره‌های کولورکتال خواهد شد (۱۰). با توجه به حساسیت کم آزمون خون مخفی در مدفوع و با توجه به مقالات جدید ارائه شده در زمینه غربالگری کانسره‌های کولورکتال برآینم در این مطالعه به ارزیابی پروتئین M2PK در مدفوع به عنوان یک روش غربالگری و مقایسه نتایج بررسی‌ها با تست خون مخفی در مدفوع به یک نتیجه مناسب و صحیح در انتخاب نوع تست غربالگری برسیم.

روش کار

در این مطالعه توصیفی مقطعی از ۱۱۸ بیمار که با شکایت اختلال در اجابت مزاج و تغییر عادات روده‌ای به درمانگاه جراحی و گوارش مرکز آموزشی درمانی امام رضا و سینا تبریز از تاریخ فروردین سال ۱۳۹۵ تا آذر ماه سال ۱۳۹۶ مراجعه کرده بودند و تحت کولونوسکوپی بر اساس اندیکاسیون قرار گرفته بودند به دو گروه مورد مطالعه تقسیم شدند: گروه اول شامل بیمارانی با یافته‌های مثبت کولونوسکوپی از قبیل پولیپ یا توده‌های ایترالومینال و گروه دوم شامل افرادی با کولونوسکوپی نرمال می‌باشند. از بین این افراد ده نفر سابقه هموروئید داشتند که به علت یک عامل مخدوش کننده تست‌های ورد ارزیابی از مطالعه خارج شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از تمامی افرادی که بر اساس اندیکاسیون‌های ذکر شده در متون علمی تحت کولونوسکوپی قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل سابقه هموروئید، ابته جراحی‌های دستگاه گوارش، سابقه خون ریزی از

درصد) نرمال، ۲۴ نفر پولیپ (۲۳/۳۰ درصد) و ۲۶ نفر (۲۵/۲۴ درصد) توده ایترالومینال گزارش شد. در بین افراد مورد مطالعه در مردان حدود ۵۴/۸ درصد افراد دارای کولونوسکوپی نرمال و ۱۹/۴ درصد پولیپ و ۲۵/۸ درصد توده ایترالومینال و در زنان ۴۵ درصد نرمال و ۳۰ درصد پولیپ و ۲۵ درصد توده ایترالومینال گزارش شده که رابطه بین نتیجه کولونوسکوپی و جنسیت از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد ($p < ۰/۰۵$).

در مورد اختلاف میانگین سنی در بین افراد مورد مطالعه افرادی که توده ایترالومینال داشتند از نظر سن مسن تر بودند ($32/23 \pm$ ۶۱/۱۲) که از لحاظ آماری معنی دار بوده است ($p < ۰/۰۵$).

در مورد محل توده پولیپ ها و توده های ایترالومینال بیشتر در کولون سیگموئید وجود داشتند که این یافته از نظر آماری معنی دار می باشد ($p < ۰/۰۵$).

در مطالعه حال حاضر افرادی که در کولونوسکوپی توده ایترالومینال یا پولیپ داشتند، در اکثر موارد خون مخفی در مدفوع نیز در ۸۴ درصد موارد مثبت بوده است که این رابطه از لحاظ آماری معنی دار بوده است. ($p < ۰/۰۵$).

جدول ۲ و تست m2pk نیز در افراد با کولونوسکوپی مثبت در ۶۷ درصد درصد مواقع مثبت گزارش شده است. همچنین در افرادی که سطح پروتئین m2pk در آنها مثبت شده است در ۸۳ درصد موارد تست خون مخفی در مدفوع نیز مثبت بوده است و در مواردی هم که سطح پروتئین m2pk منفی بوده در ۶۶/۷ درصد آنها تست خون مخفی در مدفوع هم منفی بوده است. که این رابطه از نظر آماری معنی دار می باشد ($p < ۰/۰۵$) (نمودار ۱). در افرادی که به صورت توام کولونوسکوپی مثبت و سطح پروتئین m2pk بالا داشتند در بین این افراد در گروه پولیپ ۹۴/۱٪ شان دارای FOBT مثبت و در گروه توده ایترالومینال ۱۰۰٪ شان تست خون مخفی مدفوع مثبت داشتند. (نمودار ۲). در افرادی که نتیجه کولونوسکوپی منفی و FOBT منفی داشتند در در نهایت ۸۵٪ موارد سطح پروتئین m2pk هم منفی بوده است. در نهایت میزان رضایتمندی افراد از نوع مطالعه نشان داد که حدود ۶۱/۳۹٪ افراد از نوع مطالعه رضایتمندی کامل داشتند و تنها ۷ درصد افراد نوع مطالعه را ضعیف اعلام کردند. با توجه به میزان نتایج حاصل از مطالعه میزان حساسیت و ویژگی ارزش اخباری مثبت و منفی برای هر دو تست m2pk و FOBT بر اساس جدول شماره ۱ می باشد.

دستگاه گوارشی فوقانی، عدم رعایت اصول جمع آوری و نگهداری نمونه. برای همه افراد مورد مطالعه گروه اول قبل از انجام اقدامات جراحی برایشان و قبل آمادگی کولون و برای همه افراد گروه دوم یک نمونه مدفوعی ارسال شد. و برای افرادی که به درمانگاه گوارش مراجعه کرده بودند و کاندید کولونوسکوپی شده بودند. قبل آمادگی کولونوسکوپی نمونه مدفوع ارسال شده و بر اساس یافته ها در کولونوسکوپی و معیارهای مطالعه وارد مطالعه شدند. شش نفر از افراد گروه اول به علت عدم رعایت اصول آماده سازی نمونه مدفوعی که شامل اخذ نمونه بعد آمادگی کولون بوده است، از مطالعه خارج شدند. در کل ۱۰۲ بیمار در مطالعه حال حاضر شرکت کردند. نمونه های مدفوعی توسط یک آزمایشگاه و توسط یک نوع کیت مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه های اخذ شده از افراد بلافاصله به مرکز آزمایشگاهی ارسال می شدند و حداکثر زمان نگهداری نمونه ۲۴ ساعت بوده که در شرایطی که ارسال نمونه بلافاصله مقدور نمی شد نمونه در قسمت پایین یخچال تا ۲۴ ساعت نگهداری می شد. در آزمایشگاه نمونه مدفوعی از نظر تست خون مخفی و سطح پروتئین m2pk مورد بررسی قرار می گرفت. بعد از آماده شدن جواب نمونه های ارسال شده به آزمایشگاه تمامی اطلاعات بیماران در یک چک لیست که نمونه آن ضمیمه شده است جمع آوری شده و توسط برنامه SPSS 17 مورد آنالیز قرار گرفت. از روشهای آماری توصیفی (میانگین \pm انحراف معیار فراوانی و درصد) استفاده شد. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی با استفاده از فرمولهای رایج محاسبه گردید و از تست های آماری، t-test برای متغیرهای کمی و chi-square برای متغیرهای کیفی استفاده کردیم و ($p < ۰/۰۵$) معنی دار تلقی گردید. طبق فرمولهای استاندارد محاسبه حساسیت و ویژگی نتیجه را به صورت درصد بیان می کنیم. در نهایت میزان رضایت مندی بیماران از این روش در مقایسه با کولونوسکوپی ارزیابی بعمل آمد.

یافته ها

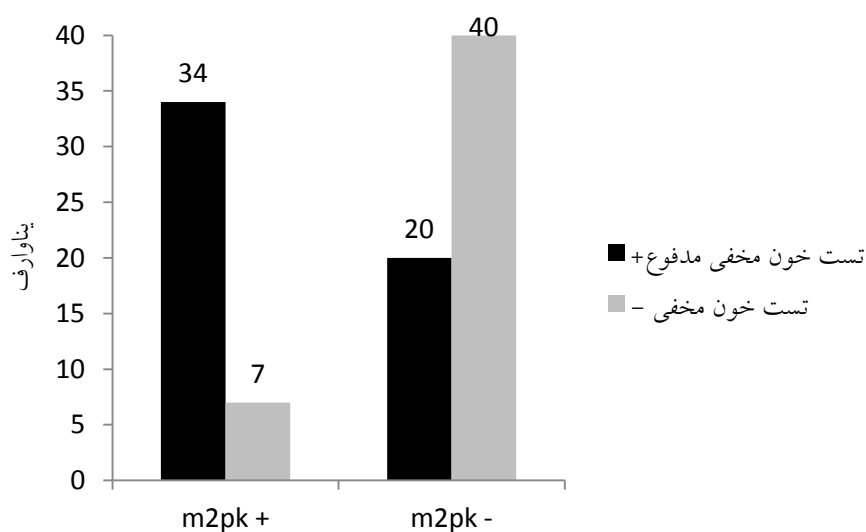
مطالعه با یکصد و دو بیمار به پایان رسید که ۱۶ بیمار بنا به دلایل معیارهای ورود و خروج از مطالعه خارج شدند. در این مطالعه ۶۲ بیمار مرد (۶۰/۷۸ درصد) و ۴۰ بیمار زن (۳۹/۲۲ درصد) با میانگین سنی $14 \pm 54/15$ سال شرکت کردند. براساس نتیجه کولونوسکوپی بعمل آمده برای بیماران ۵۳ نفر (۵۱/۴۶

جدول شماره ۱: ارزش تشخیصی پروتئین m2pk نسبت به تست خون مخفی در مدفوع

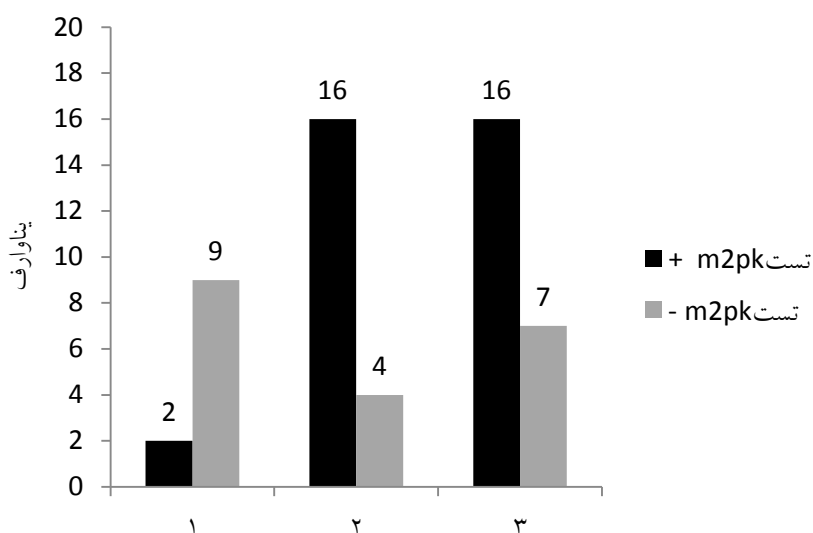
تست خون مخفی	M2 پروتئین کیناز	پارامتر
۸۴٪	۶۴٪	حساسیت
۸۲٪	۸۴٪	ویژگی
۸۳٪	۸۰٪	ارزش اخباری مثبت
۸۴٪	۷۱٪	ارزش اخباری منفی

جدول ۲: ارتباط بین نتیجه کولونوسکوپی با نتیجه تست خون مخفی در مدفوع

نتیجه تست خون مخفی		نتایج کولونوسکوپی
مثبت	منفی	
۱۱	۴۰	نرمال نفر
۲۱/۶	۷۸/۴	درصد
۲۰	۴	پولیپ نفر
۸۳/۳	۱۶/۷	درصد
۲۳	۳	توده ایترالومینال نفر
۸۷/۵	۱۱/۵	درصد
۸۰٪	۸۴٪	۶۱٪/۸۳٪/۷۱٪/۶۴٪/۸۲٪/۳۹
۸۵٪	۰	



نمودار ۱: ارتباط بین تست خون مخفی و m2pk



نمودار ۲: رابطه تست خون مخفی مثبت با m2pk و یافته کولونوسکوپی
 ۱: نرمال ۲: پولیپ ۳: توده ایترالومینال

بحث

کانسر کولورکتال به عنوان یک بیماری خاموش که اکثر افراد تا زمانی که تومور به مرحله‌ی پیشرفته نرسد علائم خاصی از خود نشان نخواهد داد. میزان بقا وابسته به stage تومور در زمان تشخیص بوده میزان بقای ۵ ساله ی بیماران در مراحل اولیه بیماری در حد ۹۳٪ می‌باشد که با پیشرفت تومور میزان بقا کاهش می‌یابد. یکی از مهمترین ضروریات تشخیص کانسره‌های کولورکتال در مراحل اولیه می‌باشد. که بر این اساس مودالیت‌های غربالگری متعددی بررسی و ارایه شده اند. افزایش دانش در مورد فاکتورهای مولکولی جهت تعیین ضایعات پیش سرطانی خیلی ضروری می‌باشند. پیشرفت کانسره‌های کولورکتال به صورت چند مرحله ای می‌باشد بطوریکه از یک ادنوم به طرف کارسینوم پیشرفت می‌کند. و فاکتور غربالگری که بتواند پولیپ را تشخیص بدهد باعث بهبود پروگنوز و نتایج عالی از نظر جراحی خواهد شد (۲).

در مطالعه حال حاضر اقدام به بررسی سطح پروتئین m2pk در نمونه مدفوعی و مقایسه آن با تست FOBT و تعیین حساسیت تست های غربالگری پرداخته ایم. در این مطالعه حساسیت ویژگی و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای تست m2pk و FOBT به ترتیب طبق جدول شماره ۱ می‌باشد. در مطالعه Thomas و همکاران در سال ۲۰۱۴ اقدام به بررسی تست مدفوعی DNA و تست ایمونوشیمیایی هموگلوبین انسانی پرداخت شده که نتایج به صورت حساسیت ۹۲٪/۳ برای کانسره‌های کولورکتال و ۴۲٪/۴ برای تعیین ضایعات پیش بدخیم برای تست DNA بوده که در هر صورت بیشتر از ارزیابی تست ایمونوشیمیایی هموگلوبین انسانی بوده است. در مطالعه حال حاضر برای تست m2pk حساسیت ۶۴٪ و برای تست FOBT حساسیت در حد ۸۴٪ برآورد شده است که بنا بر این مطالعه تست DNA به عنوان یک تست غربالگری دارای حساسیت بیشتری بوده است.

در مطالعه Zaccaro Iaria و همکاران به بررسی تست های FOBT, M2pk در ۱۲۷ پرداختند که نتیجه این مطالعه چنین بوده که ترکیب این دو تست در صورت مثبت بودن بهتر می‌تواند کانسر کولورکتال را پیشگویی کند (۲۲). در این مطالعه نیز در مواردی که تست FOBT مثبت بوده و سطح پروتئین M2pk نیز مثبت شده میزان پیشگویی تومورهای کولورکتال بیشتر خواهد شد که همخوان با این مطالعه می‌باشد. همچنین در مطالعه Zaccaro Iaria و همکاران تست FOBT میزان دقت پیشگویی اش بیشتر از تست m2pk می‌باشد که همخوان با مطالعه اخیر انجام شده می‌باشد (۲۲). Vatan doost و همکاران که اقدام به بررسی روشهای جدید برای کانسره‌های کولورکتال انجام دادند به این نتیجه رسیدند که تست های ارزیابی متیلاسیون DNA و بررسی میکرو RNA در کنار تست های مدفوعی مثل FOBT و سیگمئوئیدوسکوپی و کولونوسکوپی بیشترین دقت و حساسیت را

خواهد داشت. لذا توصیه نهایی این مطالعه این بود که بهترین روش غربالگری جهت رسیدن به هدف انجام ترکیبی از تست های غربالگری می‌باشد (۲۳). Dufy و همکاران و Tan و همکاران در سال ۲۰۰۹ اقدام به بررسی تومورمارکر کارسینو امبریونیک آنتی ژن کردند که حساسیت و ویژگی را به ترتیب در حد ۳۰٪ تا ۴۰٪ و ۸۷٪ ذکر کردند که به علت حساسیت پایین به عنوان یک تست غربالگری ضعیف توصیه به عدم استفاده از CEA به عنوان تست غربالگری کردند (۲۲). همچنین در سایر مطالعات بعمل آمده نتایج ارزیابی برای CA19-9 نیز مشابه مطالعه CEA بوده است. در مطالعه Kim Et al و Pox در ارزیابی تست FOBT به این نتیجه رسیدند که تست FOBT میتواند تحت تاثیر رژیم غذایی مثل مصرف ویتامین C باشد که منجر به منفی کاذب این تست خواهد شد که برای افزایش حساسیت توصیه به ارزیابی ایمونوشیمیایی هموگلوبین انسانی کردند (۸). در مطالعه حال حاضر تست FOBT ارزیابی شده است. Abdullah و همکاران و Fung و همکاران در طی بررسی سطح پروتئین M2pk در مدفوع حساسیت این تست را به طور متوسط در حد ۸۱٪-۹۵٪ گزارش کردند (۱۸). که در مطالعه حال حاضر حساسیت این تست در حد ۶۴٪ گزارش شده است که پایین تر از مطالعات انجام شده است. در مطالعات Tonus و همکاران حساسیت و ویژگی تست M2pk به ترتیب در حد ۸۱٪ و ۹۵٪ گزارش شده که بیشتر از تست FOBT بوده است (۲۳). ولی در مطالعه Fung و همکاران و Mulder و همکاران حساسیت و ویژگی تست FOBT را بیشتر از M2pk گزارش کردند. که در مطالعه حال حاضر حساسیت تست خون مخفی در مدفوع بیشتر از m2pk می‌باشد. در مطالعه Ashley و همکاران به بررسی ۹۶ بیمار با سن متوسط ۶۸ پرداختند که نتایج حاصله ارزیابی تست m2pk حساسیت ۷۲٪/۴ و ویژگی ۴۸٪/۷ ارزش اخباری مثبت در حد ۶۷ و ارزش اخباری منفی در حد ۳۶٪/۷ بوده است که نتیجه نهایی این مطالعه نیز دال بر استفاده توام تست FOBT در کنار M2pk بهتر از استفاده تنها از یکی از تست های غربالگری می‌باشد (۲۴). همچنین در مطالعه Ashley D و همکاران cut of point برای تست M2pk در حد ۴ U/mL بوده که در مطالعه حال حاضر نیز cut of point برای تست M2pk در حد ۴ U/mL بوده است (۲۴). در یک مطالعه وسیع سال ۲۰۱۴ استفاده از تست FOBT, M2pk قبل از کولونوسکوپی حدود ۱۸۰۰ بیمار در مطالعه شرکت داشتند که در کل حدود ۸۰۰ تست قابل آنالیز و ۱۸۶ کولونوسکوپی بعل امد که در نتیجه بعمل آمده تست FOBT دارای ویژگی بالا و ارزش اخباری مثبت بالا و M2pk دارای حساسیت بالا و ارزش اخباری منفی بالا بوده است که نتیجه این چنین بوده که اضافه کردن تست m2pk به FOBT منجر به افزایش ۲۷٪ یافته های کولونوسکوپی

صورت همزمان میزان دقت تشخیصی نسبت به مواردی که از یک تست به تنهایی استفاده می‌شود بیشتر می‌باشد.

پیشنهادات

با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه استفاده از تست M2pk به عنوان تست غربالگری نسبت به تست خون مخفی در مدفوع در کل از دقت تشخیصی پایینی برخوردار بوده و توصیه به انجام مطالعه با تعداد نمونه بیشتر می‌شود.

قدردانی

با تشکر از کلیه افراد و اساتید ارجمند که در جمع آوری داده ها و آنالیز اطلاعات این مقاله مرا یاری رساندند. این مقاله از پایاننامه رزیدنتی جراحی عمومی با شماره ۵۷۴۳۸ استخراج شده است.

ملاحظات اخلاقی

قبل از شروع مطالعه با توضیح تمام موارد از بیماران رضایت نامه کتبی اخذ شد. در طول مطالعه در هیچ جایی نامی از بیماران ذکر نشد و تمامی موارد جنبه های امانت داری بطور کامل رعایت گردید. و هیچ گونه هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نشد و پیرو تایید شورای پژوهشی پایاننامه های دانشکده پزشکی و کمیته اخلاق پزشکی استان آذربایجان شرقی با کد IR.TBZMED.REC.1396.637 در تاریخ ۹۵/۶/۱۷ تحت شماره ۵۷۴۳۸ به تصویب رسیده است.

منابع مالی

این مقاله منابع مالی ندارد.

منافع متقابل

مؤلفان اظهار می دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

مشارکت مؤلفان

س ی دغ، را طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده اند.

مثبت خواهد شد. این بدان معنی خواهد بود که استفاده توام از این دو تست بهتر از استفاده تکی میباشد (۲۵). همچنین در این مطالعه در حدود ۱۰٪ افراد تست M2pk از مطالعه به دلیل نگهداری بیشتر از ۴۸ ساعت نمونه و فاصله زمانی بیشتر نمونه گیری و انجام تست از مطالعه خارج شدند که در مطالعه حال حاضر تنها ۱ بیمار به علت بیشتر شدن فاصله نمونه گیری تا انجام تست و ۳ نفر به علت دریافت نمونه بعد از آمادگی از مطالعه خارج شدند. در مطالعه حال حاضر تست FOBT نسبت به M2pk دارای حساسیت و ارزش اخباری مثبت و منفی بالا بوده است (۲۶).

در مطالعه حال حاضر نیز در افرادی که در کولونوسکوپی پولیپ داشتند در ۸۳٪ موارد خون مخفی در مدفوع مثبت بوده و در مواردی که توده ایترالومینال داشتند در ۸۸٪/۵ موارد خون مخفی در مدفوع مثبت بود. در افرادی که کولونوسکوپی دارای یافته مثبت بوده اعم از پولیپ یا توده ایترالومینال در این افراد در ۶۴٪/۷ افراد دارای سطح پروتئین M2pk مثبت داشتند.

Hardt و همکاران به بررسی ارتباط پروتئین m2pk و کانسره‌های کولورکتال پرداختند و میزان حساسیت ۷۳٪ را اعلام کردند (۲۷). که در مطالعه حال حاضر حساسیت این تست حدود ۶۴٪ بوده است.

میزان حساسیت تست خون مخفی در مطالعه ای که توسط Lieberman و همکاران در افراد با کانسره‌های کولورکتال در حد ۲۴٪ گزارش شده است (۲۵). که در مطالعه حال حاضر این میزان در حد ۸۴٪ گزارش شده است. همچنین در مطالعه Hardcastle و همکاران در سال ۱۹۹۶ تا ۱۹۹۹ میزان کاهش مورتالیتیه با انجام تست غربالگری خون مخفی در مدفوع در حد ۱۵٪ تا ۳۳٪ بوده است (۲۶). که در مطالعه حال حاضر میزان کاهش مورتالیتیه بررسی نشده است. Hardt و همکاران نیز به بررسی سطح پروتئین m2pk در افراد مبتلا به کانسره‌های کولورکتال پرداختند و گزارش کردند که حساسیت این تست در افرادی که کانسره‌های متاستاتیک دارند بیشتر از موارد غیر متاستاتیک می‌باشد (۲۷). که در مطالعه حال حاضر چنین بررسی انجام نشده است.

نتیجه گیری

با در نظر گرفتن شیوع کانسره‌های کولورکتال غربالگری مناسب یقیناً باعث کاهش میزان مورتالیتیه و موربیدیتیه حاصل از آن خواهد شد. لذا در مطالعه حال حاضر نیز تلاش شده تا به هدف استفاده درست و صحیح از تست های غربالگری نایل شویم. همانطور که ذکر شد میزان حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی برای تست M2pk مدفوعی به ترتیب ۶۴٪، ۸۴٪، ۸۰٪ و ۷۱٪ گزارش شده که نسبت به حساسیت و ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تست خون مخفی مدفوع پایین می‌باشد. و لذا دقت تشخیصی تست M2pk نسبت به تست خون مخفی مدفوع در کل کمتر می‌باشد. در صورت استفاده از هر دو تست به

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; **59**(4): 225-249. doi: 10.3322/caac.20006
2. Molfino A, Formiconi A, Leone PM, Fanelli R F, Muscaritoli M. Towards improved awareness and earlier diagnosis of early onset colorectal neoplasms. *Intern Emerg Med* 2014; **9**(6): 615-616. doi: 10.1007/s11739-014-1101-8
3. Lieberman D A, Rex D K, Winawer S J, Giardiello F M, Johnson D A, Levin T R. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; **12**(7): 143, 844-857. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.001
4. Ruco A, Stock D, Hilsden RJ. Evaluation of a risk index for advanced proximal neoplasia of the colon. *GastrointestEndosc* 2015; **8**(1): 1427-1432.
5. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F. Colorectal cancer. Screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; **15**(47): 5907-5915. doi: 10.3748/wjg.15.5907
6. Ligresti A, Bisogno T, Matias I. Possible endocannabinoid, control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology* 2003; **13**(2): S23-S29.
7. Mazurek S, Grimm H, Boschek CB, Vaupel P, Eigenbrodt E. Pyruvate kinasetype M: a crossroad in the tumor metabolom. *Br J Nutr* 2002; **8**(7): S23-S29. doi: 10.1079/bjn2001454
8. Netzker R, Greiner E, Eigenbrodt E, Noguchi T, Tanaka T, Brand K. Cell cycle-associated expression of M2-type isozyme of pyruvate kinase in proliferating rat thymocytes. *J Biol Chem* 1992; **23**(8): 6267-6424.
9. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumor growth. *Nature* 2008; **4**(52): 230-233. doi: 10.1038/nature06734
10. Deutsch DG, Ueda N, Yamamoto S. The fatty acid amide. hydrolase (FAAH). Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. *Med Decis Making* 2002; **18**(23): 210. doi: 10.1054/plef.2001.0358
11. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. *Int J Cancer* 2012; **4**(52): 230-233.
12. Ferlay J, Shin HR, Bray F. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 globocan. *int j cancer* 2008; **12**(7): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516
13. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making* 2011; **3**(1): 530-539. doi: 10.1177/0272989X11408730
14. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007; **5**(6): 1585-1589. doi: 10.1136/gut.2007.122739
15. Hewitson P, Glasziou P, Watson E. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemocult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008; **10**(3): 1541-1549. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x
16. Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol* 2014; **10**(9): 427-435. doi: 10.1038/ajg.2013.424
17. Quintero E, Castells A, Bujanda L. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; **36**(6): 697-706.
18. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; **36**(6): 687-96. doi: 10.5217/ir.2012.10.3.314
19. Nishihara R, Wu K, Lochhead P. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; **36**(9): 1095-1105.
20. Whitlock EP, Lin JS, Liles E. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; **14**(9): 638-658. doi: 10.7326/0003-4819-9-200811040-00245
21. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014; **6**(3): 317-325.
22. Zaccarollaria C, Saracino M, Fiorini G. Power of screening tests for colorectal cancer enhanced by high. Levels of M2-PK in addition to FOBT. *Ann Intern Med* 2008 ;**7**(6): 26-27. doi: 10.1007/s11739-017-1610-3
23. Vatandoost N, Ghanbari JA. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. *N Engl J Med* 2015; **32**(4): 123-129.
24. Ashley D, Bond, Michael D, Burkitt1 et al. Correlation between FaecalTumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. *N Engl J Med* 2016; **3**(24): 123-129. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p
25. Lieberman DA, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, et al, for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 555-560. doi: 10.1056/nejmoa010328
26. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomized, controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **34**(8): 1472-1477. doi: 10.1016/s0140-6736(96)03386-7
27. Hardt PD, Ngoumou BK, Rupp J, Schnell-Kretschmer H, Kloer HU. Tumor M2-pyruvate kinase: a promising tumor marker in the diagnosis of gastro-intestinal cancer. *Anticancer Res* 2000; **20**(12): 4965-4968. doi: 10.1016/s0016-5085(00)83115-7