

## ادغام آزمون خون مخفی مدفوع گایاک و آزمون ایمونوشیمیایی مدفوع برای غربالگری سرطان کولورکتال

آذر برادران<sup>۱</sup>، بهنوش محمدی جزئی<sup>۲</sup>، محدثه نکوخو<sup>۳</sup>، زینب سبک روح<sup>۴</sup>، النا ملک پور<sup>۵</sup>،  
فرزاد صفری<sup>۶</sup>، علی عابسی<sup>۷</sup>، علی نورسینا<sup>۸</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

**مقدمه:** سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer) CRC سهم قابل توجهی در مرگ و میر در سراسر جهان دارد و تشخیص زودهنگام از طریق غربالگری حیاتی است. آزمون‌های ایمونوشیمیایی مدفوع (FIT (Fecal Immunochemical Tests و آزمون‌های خون مخفی مدفوع گایاک (gFOBT) روش‌های غیرتهاجمی تشخیص خون در نمونه‌های مدفوع هستند. ادغام FIT و gFOBT می‌تواند دقت تشخیصی برای غربالگری CRC را افزایش دهد.

**روش‌ها:** جستجوی متون در پایگاه‌های داده Scopus، PubMed/MEDLINE و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط برای شناسایی مطالعات انسانی مرتبط انجام شد. هدف اصلی، فرضیه‌سازی در مورد این موضوع بود که آیا ادغام FIT و gFOBT می‌تواند اثربخشی تشخیصی و غربالگری را برای تشخیص CRC یا آدنوم‌ها افزایش دهد یا خیر.

**یافته‌ها:** هیچ مطالعه‌ای به طور خاص ادغام FIT و gFOBT را در مقایسه با استفاده از هر آزمون به صورت جداگانه یا کولونوسکوپی بررسی نکرده بود. با این حال، چندین مطالعه که هر دو آزمون را در یک جمعیت مشابه بررسی کردند، نشان دادند که علی‌رغم حساسیت پایین‌تر gFOBT، نتایج مثبت gFOBT می‌تواند در مواردی با نتایج منفی FIT رخ دهد. ادغام FIT و gFOBT می‌تواند در مقایسه با آزمون‌های منفرد حساسیت، ویژگی و مقرون‌به‌صرفه بودن را بهبود بخشد.

**نتیجه‌گیری:** ادغام FIT و gFOBT رویکردی امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی غربالگری CRC از طریق مکانیسم‌های تشخیص مکمل، مدیریت بهتر الگوهای خونریزی متناوب و تشخیص بهبودیافته ضایعات پروگزیمال ارائه می‌دهد. اگرچه این فرضیه چالش‌ها و محدودیت‌های مختلفی را به همراه دارد، اعتبارسنجی اولیه می‌تواند با استفاده از داده‌های موجود از مطالعات قبلی انجام شود. تحقیقات بیشتر برای بررسی این رویکرد ضروری است.

**واژگان کلیدی:** نئوپلاسم‌های کولورکتال؛ تشخیص زودهنگام سرطان؛ غربالگری؛ خون مخفی؛ حساسیت؛ ویژگی؛ کولونوسکوپی

**ارجاع:** برادران آذر، محمدی جزئی بهنوش، نکوخو محدثه، سبک‌روح زینب، ملک‌پور النا، صفری فرزاد، عابسی علی، نورسینا علی. **ادغام آزمون خون مخفی مدفوع**

**گایاک و آزمون ایمونوشیمیایی مدفوع برای غربالگری سرطان کولورکتال.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۴): ۴۹۵-۵۰۲.

CRC وجود دارد، از جمله کولونوسکوپی، سیگموئیدوسکوپی  
انعطاف‌پذیر، تست‌های ایمونوشیمیایی مدفوع FIT (Fecal  
Immunochemical Tests). تست خون مخفی مدفوع گایاک  
(gFOBT)، تست‌های DNA مدفوع و کولونوسکوپی مجازی. دقت،

## مقدمه

سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer) CRC عامل مهمی در مرگ  
و میر در سراسر جهان است و تشخیص زودهنگام از طریق غربالگری  
حیاتی است. روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی مختلفی برای غربالگری

- ۱- استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۲- استادیار، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۳- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۴- کارشناس پرستاری، بیمارستان چمران، اصفهان، ایران.
- ۵- کارشناس بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۶- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۷- پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۸- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

**نویسنده مسؤول:** علی عابسی؛ پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: abesi755@gmail.com

حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت (PPV) و ارزش اخباری منفی (NPV) هر روش در تشخیص CRC یا آدنوم کولورکتال می‌تواند متفاوت باشد (۱). تکنیک‌های متعددی با هدف افزایش دقت نتایج غربالگری در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته‌اند. برای مثال، برای افزایش دقت نتایج تست غربالگری، تعدیل بر اساس سن و جنس و ادغام آن‌ها با سایر تکنیک‌های استاندارد غربالگری انجام می‌شود (۲).

#### راهبرد جستجو

برای دستیابی به این اهداف، جستجوی منابع علمی در پایگاه‌های داده PubMed/MEDLINE، Scopus، و Google Scholar انجام شد. راهبرد جستجو از ترکیبی از کلمات کلیدی مرتبط، از جمله "Colorectal Cancer"، "Bleeding"، "Advanced Adenoma"، "Fecal Occult Blood Test"، "Screening"، "Colonoscopy"، "Fecal Immunochemical Test"، "Non-invasive"، "Sensitivity"، "Specificity" و "Accuracy" استفاده کرد. این رویکرد ما را قادر ساخت تا مطالعات انسانی مرتبط را شناسایی کنیم. جستجو به مقالات انگلیسی‌زبان محدود شد و هیچ محدودیتی در مورد تاریخ انتشار اعمال نشد.

#### نتایج

#### مزایای ادغام FIT و gFOBT و مکانیسم‌های دخیل

- بهینه‌سازی حساسیت و ویژگی و افزایش ارزش‌های پیش‌بینی‌کننده:

در حالی که FIT عموماً حساسیت بالاتری برای تشخیص CRC نشان می‌دهد و به دلیل توانایی آن در شناسایی تنها هموگلوبین دست‌نخورده بدون تداخل از رژیم غذایی یا داروها، ویژگی متقاضی برای غربالگری CRC دارد، از طرف دیگر gFOBT با تشخیص هموگلوبین دست‌نخورده و تخریب شده در سراسر دستگاه گوارش، از جمله خونریزی احتمالی از ضایعات بخش فوقانی روده بزرگ، مزایای تکمیلی ارائه می‌دهد (۳، ۴، ۸، ۹). به دلیل مکانیسم‌های آزمایشگاهی متفاوت تشخیص هموگلوبین، gFOBT ممکن است مواردی را شناسایی کند که FIT از آن‌ها غافل می‌شود، که نشان می‌دهد ترکیب این دو آزمایش می‌تواند حساسیت و ویژگی را بهینه کند (۳، ۴). بنابراین، این ادغام می‌تواند PPV را در هنگام نیاز به نتایج مثبت در هر دو آزمایش برای بررسی بیشتر، افزایش دهد، در حالی که NPV را هنگام استفاده از نتایج منفی دوگانه برای تأیید منفی‌های واقعی، بهبود می‌بخشد. ویژگی بیشتر FIT برای هموگلوبین انسانی به کاهش مثبت‌های کاذب کمک می‌کند، اما ترکیب هر دو آزمایش ممکن است به جبران منفی‌های کاذب، به ویژه در موارد پولیپ یا سرطان در مراحل اولیه که به صورت متناوب خونریزی می‌کنند، کمک کند و در نهایت تعادل مطلوبی بین تشخیص زود هنگام و شناسایی دقیق CRC فراهم کند.

ادغام روش‌های غیرتهاجمی تشخیص خون در نمونه‌های مدفوع هستند. با این حال، سه تفاوت اصلی بین آن‌ها وجود دارد. FIT دقیق‌تر از gFOBT است زیرا هموگلوبین انسانی را هدف قرار می‌دهد، در حالی که gFOBT ممکن است به منابع غیرانسانی هموگلوبین، مانند گوشت قرمز، واکنش نشان دهد. علاوه بر این، gFOBT ممکن است هموگلوبین ناشی از خونریزی در دستگاه گوارش فوقانی را تشخیص دهد، که آن را برای تشخیص خونریزی کولورکتال کم‌دقت‌تر می‌کند. gFOBT از یک نشانگر شیمیایی استفاده می‌کند که در حضور هم تغییر رنگ می‌دهد، در حالی که FIT از آنتی‌بادی‌های directed علیه هموگلوبین انسانی استفاده می‌کند (۳-۵).

ادغام روش‌های غربالگری متعدد برای بهبود دقت تشخیصی در طبابت رایج است (۶، ۷). با این حال، مزایای بالقوه هم‌افزایی ادغام FIT و gFOBT برای غربالگری CRC هنوز نیاز به بررسی دارد. این ادغام به طور نظری می‌تواند از نقاط قوت مکمل هر دو آزمایش استفاده کند و در عین حال محدودیت‌های آن‌ها را کاهش دهد. این ادغام ممکن است حساسیت و ویژگی بیشتری فراهم کند، تشخیص ضایعات پروگزیمال را بهبود بخشد و مدیریت الگوهای خونریزی متناوب را به همراه چندین مزیت دیگر بهبود بخشد.

این مرور، ادغام FIT و gFOBT را در برنامه‌های غربالگری CRC ارزیابی می‌کند. ما مکانیسم‌های عملکرد مکمل آن‌ها را تجزیه و تحلیل می‌کنیم، پتانسیل هم‌افزایی برای افزایش دقت تشخیصی را بررسی می‌کنیم و مقرون به صرفه بودن رویکردهای تست ترکیبی را ارزیابی می‌کنیم. علاوه بر این، ما تأثیر آن بر میزان پایبندی بیماران را بررسی می‌کنیم و چالش‌های اجرا در چارچوب‌های غربالگری موجود را بررسی می‌کنیم. تحلیل ما مزایای امیدوارکننده و محدودیت‌های قابل توجه این استراتژی تست دوگانه را در نظر می‌گیرد.

#### گردآوری شواهد

#### روش فرضیه‌سازی و پرسش پژوهش

هدف اصلی این مطالعه مروری، فرضیه‌پردازی در مورد این موضوع است که آیا ادغام FIT و gFOBT می‌تواند موجب افزایش اثربخشی تشخیصی و غربالگری در شناسایی CRC یا آدنوم‌ها شود یا خیر. این امر شامل بررسی بهبودهای احتمالی در دقت، حساسیت، ویژگی،

ویژگی شده است. مقدار آستانه بهینه می‌تواند بر اساس کاربرد مورد نظر انتخاب شود (۲۴). ادغام تست کمی FIT با gFOBT و تعریف یک مقدار آستانه تعدیل شده با استفاده از نتایج gFOBT، گامی حیاتی است که می‌تواند به طور قابل توجهی دقت تشخیصی را برای غربالگری CRC در مقایسه با استفاده از هر یک از این تست‌ها به صورت جداگانه بهبود بخشد.

#### جنبه‌های منفی بالقوه ادغام FIT و gFOBT:

- **افزایش هزینه‌ها:** ادغام دو روش تشخیصی ممکن است هزینه‌های اولیه غربالگری را افزایش دهد.
- **تفسیر پیچیده:** ترکیب تست‌ها می‌تواند منجر به تفسیر پیچیده‌تر نتایج شود.
- **مثبت کاذب:** احتمال افزایش موارد مثبت کاذب وجود دارد که می‌تواند منجر به انجام روندهای پیگیری غیرضروری شود. در حالی که gFOBT می‌تواند خونریزی را در کل دستگاه گوارش فوقانی تشخیص دهد (۴، ۵، ۱۶)، این حساسیت گسترده مزایا و محدودیت‌هایی را ارائه می‌دهد. اگرچه توانایی gFOBT در تشخیص خونریزی دستگاه گوارش فوقانی می‌تواند به شناسایی سایر بیماری‌های مهم کمک کند، اما ممکن است منجر به نتایج مثبت کاذب در هنگام غربالگری اختصاصی برای CRC شود. این موارد مثبت کاذب که توسط منابع خونریزی غیر کولورکتال ایجاد می‌شوند، می‌تواند ویژگی تست را به عنوان یک ابزار غربالگری هدفمند برای CRC کاهش دهند (۴، ۵).
- **پایبندی بیمار:** تأثیر بر پایبندی بیمار به یک پروتکل غربالگری پیچیده‌تر باید به طور کامل ارزیابی شود تا از عملی بودن و اثربخشی رویکرد یکپارچه اطمینان حاصل شود (۲۵، ۲۶). با این حال، هنگام ارزیابی پایبندی بیمار، این روش باید در برابر کولونوسکوپی یا دوره‌های متعدد FIT یا gFOBT ارزیابی شود، نه صرفاً در مقایسه با یک دور از این تست‌ها.

#### شواهد حاصل از متون علمی موجود:

هیچ مطالعه‌ای را که به طور خاص عملکرد ادغام FIT و gFOBT را در غربالگری CRC در مقایسه با استفاده از هر تست به صورت جداگانه یا کولونوسکوپی بررسی کند، نیافتیم. با این حال، شواهد مرتب‌تی را شناسایی کردیم که بینش‌هایی را در مورد این رویکرد ترکیبی ارائه می‌دهد. با توجه به اینکه هر دو تست همگلوبین ناشی از خونریزی ضایعات بدخیم یا پیش بدخیم را تشخیص می‌دهند، منطقی است که اگر FIT، به عنوان یک تست جدیدتر و حساس‌تر، نتواند بیماری مبتلا به CRC یا آدنوم پیشرفته را شناسایی کند، به احتمال زیاد gFOBT با حساسیت کمتر نیز موفق نخواهد شد (این نشان می‌دهد که یک منفی کاذب در FIT با یک منفی کاذب در gFOBT مطابقت دارد). با این حال، شواهد موجود خلاف این را نشان می‌دهد.

#### • مکانیسم‌های تشخیص مکمل gFOBT و FIT:

از روش‌های مختلفی برای تشخیص ضایعات کولورکتال استفاده می‌کنند. gFOBT از یک فرایند شیمیایی شامل رزین گایاک برای شناسایی اجزای همگلوبین استفاده می‌کند (۱۰). در مقابل، FIT ضایعات را با استفاده از یک واکنش آنتی‌ژن-آنتی‌بادی که همگلوبین انسانی را هدف قرار می‌دهد، تشخیص می‌دهد (۳، ۴، ۱۱). با توجه به رویکردهای مکمل آن‌ها، ترکیب این دو روش آزمایش ممکن است شناسایی ضایعات مختلف کولورکتال را بهبود بخشد.

#### • کاهش محدودیت‌های فردی:

عوامل مختلف دارویی، تغذیه‌ای، مرتبط با میکروبیوم روده، مرتبط با تومور، آزمایشگاهی و جمعیت‌شناختی ممکن است تأثیرات متفاوتی بر نتایج FIT و gFOBT داشته باشند (۱۲-۱۵). ترکیب این آزمایش‌ها ممکن است به کاهش این محدودیت‌های فردی کمک کند.

#### • غلبه بر محدودیت‌های مرتبط با تومور:

ادغام FIT و gFOBT می‌تواند تشخیص ضایعات پروگزیمال را بهبود بخشد، حتی اگر هر دو آزمایش نسبت به ضایعات دیستال حساسیت کمتری داشته باشند (۱۵-۲۰). این تشخیص بهبودیافته می‌تواند به این دلیل رخ دهد که رویکرد ترکیبی پوشش آزمایشی گسترده‌تری را فراهم می‌کند و gFOBT حساسیت بهتری در تشخیص همگلوبین از منابع خونریزی پروگزیمال نشان می‌دهد (۱۶).

#### • غلبه بر خونریزی متناوب ضایعات:

CRC و برخی از آدنوم‌های پیشرفته یا غیر پیشرفته ممکن است به صورت متناوب خونریزی کنند و غلظت همگلوبین در مدفوع، که یک عامل کلیدی در تشخیص خون مخفی مدفوع است، می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلف در طول جمع‌آوری نمونه مدفوع قرار گیرد (۱۴، ۲۱، ۲۲). استفاده از هر دو آزمایش می‌تواند احتمال تشخیص خون در مدفوع را که ممکن است توسط یک آزمایش واحد از دست برود، افزایش دهد و به طور بالقوه حساسیت را بهبود بخشد.

#### • دامنه تشخیص گسترده‌تر:

FIT به طور خاص برای تشخیص همگلوبین انسانی طراحی شده است و آن را به ویژه در شناسایی خونریزی دستگاه گوارش تحتانی مرتبط با تومورهای کولورکتال مؤثر می‌سازد (۳). این رویکرد هدفمند حساسیت FIT را برای تشخیص CRC افزایش می‌دهد (۱۷، ۲۳). در مقابل، gFOBT دامنه تشخیص گسترده‌تری دارد و به طور بالقوه خون ناشی از هر نقطه از دستگاه گوارش، از جمله منابع دستگاه گوارش فوقانی را شناسایی می‌کند (۵، ۱۶).

#### تعیین مقادیر آستانه جدید و دقیق‌تر برای FIT

تست کمی FIT در غربالگری CRC با مقادیر آستانه گوناگون مورد مطالعه قرار گرفته است که منجر به طیفی از مقادیر حساسیت و

محدودیت‌های گوناگونی داشته باشد، برخی عوامل اساسی باید در نظر گرفته شوند. کولونوسکوپی که به طور سنتی به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص ضایعات بدخیم و پیش‌بدخیم کولورکتال در نظر گرفته می‌شود، یک روش تهاجمی با عوارض و هزینه‌های مرتبط است (۳۳-۳۵). با وجود اثربخشی آن در غربالگری CRC، جمعیت بالای افراد واجد شرایط غربالگری و محدودیت‌های کولونوسکوپی، منجر به پذیرش روش‌های غیرتهاجمی، کم‌هزینه و بدون عارضه مانند FIT و gFOBT شده است. بسیاری از دستورالعمل‌ها اکنون FIT و gFOBT را به عنوان خط اول غربالگری CRC یا هم‌تراز با کولونوسکوپی قرار می‌دهند (۷). در حالی که این تست‌های جایگزین معمولاً در مقایسه با کولونوسکوپی دقت کمتری دارند، ادغام آن‌ها ممکن است دقت کلی آن‌ها را افزایش دهد. این افزایش دقت می‌تواند به طور بالقوه به دقت کولونوسکوپی نزدیک شود و نقش کولونوسکوپی را به جای یک ابزار غربالگری روتین، عمدتاً به یک روش تشخیصی تغییر دهد.

هنگام در نظر گرفتن هزینه و عوارض، روش‌های تهاجمی‌تر مانند کولونوسکوپی، سیگموئیدوسکوپی و کولونوگرافی و توموگرافی کامپیوتری (CT) در یک طرف قرار می‌گیرند، در حالی که ترکیب FIT و gFOBT در طرف دیگر قرار دارد (۳۶). در حالی که ادغام این تست‌ها ممکن است در ابتدا هزینه‌ها را افزایش دهد، توجه به این نکته ضروری است که FIT و gFOBT به صورت جداگانه معمولاً در فواصل کوتاه و به دفعات متعدد انجام می‌شوند (۳۶، ۳۷). اگر رویکرد ادغام‌شده نتایج امیدوارکننده‌ای نشان دهد، با تدوین پروتکل‌های جدید، امکان افزایش فواصل غربالگری و کاهش تعداد تست‌ها در هر دوره‌ی غربالگری وجود دارد که منجر به کاهش هزینه‌ها می‌شود.

در حالی که افزایش تعداد نمونه‌های FIT می‌تواند حساسیت در شناسایی ضایعات را بهبود بخشد، افزایش هزینه‌ها به عنوان یک محدودیت مهم برای این رویکرد به نظر می‌رسد (۳۶، ۳۷). با این حال، ادغام FIT با gFOBT، با وجود اینکه ارزان‌تر از ارزیابی‌های متعدد با FIT است، ممکن است حساسیت را افزایش داده و منجر به شناسایی بیماران جدید مبتلا به ضایعات بدخیم یا پیش‌بدخیم با هزینه کمتر شود (۳۸). این امر مزایای مقرون‌به‌صرفه بودن امیدوارکننده‌ای را برای رویکرد ترکیبی نشان می‌دهد و یک راه‌حل عملی و کارآمد برای غربالگری CRC ارائه می‌دهد.

عوامل مختلفی مانند جنسیت، استعمال دخانیات (به ویژه در کولون پروگزیمال) و مصرف الکل نقش مهمی در استعداد ابتلا به CRC ایفا می‌کنند (۲۹-۴۲). با توجه به خطر بالاتر بیماری در این جمعیت‌ها، ارزیابی CRC از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌شود، زیرا نتایج منفی کاذب غربالگری پیامدهای قابل توجه‌تری دارند. این عوامل بر ضرورت در نظر گرفتن رویکردهای غربالگری پیشرفته برای

مطالعات متعددی که عملکرد هر دو تست را در غربالگری CRC در یک جمعیت مشابه بررسی و مقایسه کرده‌اند، نشان داده‌اند که با وجود حساسیت کمتر gFOBT، نتایج مثبت gFOBT می‌تواند در مواردی رخ دهد که نتایج FIT منفی است (۲۷-۳۲). به عنوان مثال، در مطالعه‌ای توسط Smith و همکاران، شرکت‌کنندگان نمونه‌های مدفوع متوالی را در خانه با استفاده از کیت‌های FIT و gFOBT، با رعایت محدودیت‌های غذایی لازم برای gFOBT، جمع‌آوری کردند. طبق نتایج، ادغام نتایج FIT و gFOBT یک مورد اضافی CRC را در میان ۱۷ بیمار مبتلا به CRC شناسایی کرد و حساسیت را از ۸۲/۴ درصد به ۸۸/۲ درصد (۵/۹ درصد اضافی) در مقایسه با FIT افزایش داد. برای آدنوم‌های قابل توجه، نئوپلازی پیشرفته (سرطان یا آدنوم قابل توجه) و آدنوم‌های کوچک، این افزایش حساسیت به ترتیب ۴/۴، ۴/۸، و ۱۵/۵ درصد بود (۲۷).

در مطالعه‌ای توسط Graser و همکاران، ادغام نتایج FIT (با مقدار آستانه ۴۵) و gFOBT منجر به شناسایی دو مورد اضافی (۶/۷ درصد) نئوپلازی پیشرفته در مقایسه با استفاده از FIT به تنهایی شد (۲۸). مطالعه‌ی Parra-Blanco و همکاران نشان داد که ادغام نتایج هر دو تست تقریباً ۲ درصد به موارد مثبت اضافه می‌کند (۲۹). نتایج مشابهی در مطالعه‌ی Guitte و همکاران مشاهده شد (۳۰). در مطالعه‌ی دیگری توسط Allison و همکاران، با بیش از ۵۰۰۰ شرکت‌کننده، بیش از ۱۳ درصد از افراد تست FIT منفی اما تست gFOBT مثبت داشتند (۳۱). تحقیق Dancourt و همکاران این یافته‌ها را در بیماران مبتلا به CRC، آدنوم پیشرفته و آدنوم تأیید کرد (۳۲). قابل ذکر است که این مطالعات نشان دادند که بالاترین ویژگی برای تشخیص CRC زمانی حاصل می‌شود که هر دو تست به طور همزمان مثبت باشند.

مطالعه‌ی Rockey و همکاران بر روی تست‌های خون مخفی مدفوع نشان داد که خونریزی اندک دستگاه گوارش فوقانی، تأثیر حداقلی بر تشخیص ایمونوشیمیایی خون در کولون دارد. در حالی که gFOBT حساسیت بالایی به خون دستگاه گوارش فوقانی نشان داد، این یافته‌ها ارزش تشخیصی بالقوه‌ای را در ادغام FIT و gFOBT پیشنهاد می‌کنند. نتایج مثبت همزمان در هر دو تست FIT و gFOBT، خونریزی دستگاه گوارش تحتانی را مطرح می‌کند، در حالی که نتیجه‌ی مثبت gFOBT با نتیجه‌ی منفی FIT ممکن است نشان‌دهنده‌ی خونریزی دستگاه گوارش فوقانی باشد، هرچند که احتمال نتایج کاذب نیز وجود دارد (۱۶).

#### مقرون‌به‌صرفه بودن و مقایسه‌ی FIT+gFOBT با

#### کولونوسکوپی

در حالی که ادغام FIT و gFOBT در غربالگری CRC و انجام مطالعات مرتبط ممکن است چالش‌برانگیز به نظر برسد و

- کارآزمایی‌های بالینی مقایسه رویکرد FIT+gFOBT ادغام‌شده با تست‌های منفرد و کولونوسکوپی.
- بررسی پیامدهای بلندمدت و تأثیر بر نرخ مرگ و میر ناشی از CRC با استفاده از رویکرد غربالگری ادغام‌شده.

### نتیجه‌گیری

ادغام FIT و gFOBT رویکردی امیدوارکننده برای افزایش اثربخشی غربالگری سرطان کولورکتال ارائه می‌دهد. این روش ترکیبی به طور بالقوه حساسیت و احتمالاً ویژگی بهبودیافته را از طریق مکانیسم‌های تشخیص مکمل، مدیریت بهتر الگوهای خونریزی متناوب و تشخیص بهبودیافته ضایعات پروگزیمال ارائه می‌دهد. در حالی که چالش‌هایی از جمله افزایش هزینه‌های اولیه و نیاز به تفسیر استاندارد نتایج وجود دارد، مزایای بالقوه، تحقیقات بیشتر را توجیه می‌کند. اگرچه آزمایش این فرضیه چالش‌ها و محدودیت‌های متعددی را به همراه دارد، اعتبارسنجی اولیه می‌تواند با استفاده از داده‌های موجود از مطالعات قبلی انجام شود. از آنجا که سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی به دنبال روش‌های غربالگری کارآمد و مؤثر هستند، این ادغام می‌تواند پیشرفت ارزشمندی در استراتژی‌های غربالگری CRC برای جمعیت‌های با ریسک متوسط یا پرخطر باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی رشته‌ی پزشکی با کد ۳۴۰۳۷۳۵ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

جمعیت‌های پرخطر، مانند تست ترکیبی، تأکید می‌کنند. محدود کردن استفاده از ترکیب FIT و gFOBT به جمعیت‌های پرخطر خاص می‌تواند به غلبه بر بسیاری از محدودیت‌های ذکر شده کمک کند و در عین حال حساسیت بیشتری در تشخیص ضایعات بدخیم یا پیش‌بدخیم کولورکتال ارائه دهد.

### تحقیقات آتی

ادغام تست‌های غیرتهاجمی، پتانسیل چشمگیری در ارتقاء غربالگری CRC نشان می‌دهد. با این وجود، چالش‌های متعددی همچنان باقی است. استراتژی بهینه ادغام و نقش آن در دستورالعمل‌های غربالگری نیازمند تحقیقات و اعتبارسنجی بیشتر به منظور ایجاد تعادل بین نرخ‌های تشخیص بهبودیافته و ملاحظات عملی در برنامه‌های غربالگری در مقیاس بزرگ است. مسیرهای تحقیقات آتی می‌توانند به صورت سیستماتیک از تحلیل داده‌های موجود از مطالعات پیشین تا بررسی‌های هزینه-اثربخشی و کارآزمایی‌های تصادفی کنترل‌شده (RCT) پیچیده پیشرفت کنند. اولویت‌های تحقیقاتی کلیدی می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- تحلیل تطبیقی عملکرد FIT+gFOBT در برابر FIT یا gFOBT منفرد، بر اساس داده‌های موجود از مطالعاتی که مستقیماً این روش‌های غربالگری را با یکدیگر مقایسه کرده‌اند.
- ارزیابی هزینه-اثربخشی رویکرد ادغام‌شده در محیط‌های مختلف مراقبت‌های بهداشتی.
- ارزیابی میزان تبعیت و ترجیحات بیماران در مورد تست غیرتهاجمی ادغام‌شده در مقایسه با سایر روش‌های غربالگری.

### References

1. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2020; 158(2): 418-32.
2. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325(19): 1965-77.
3. Doubeni CA, Jensen CD, Fedewa SA, Quinn VP, Zauber AG, Schottinger JE, et al. Fecal Immunochemical Test (FIT) for Colon Cancer Screening: Variable Performance with Ambient Temperature. *J Am Board Fam Med* 2016; 29(6): 672-81.
4. Kaur K, Zubair M, Adamski JJ. *Fecal occult blood test*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
5. Harewood GC, McConnell JP, Harrington JJ, Mahoney DW, Ahlquist DA. Detection of occult upper gastrointestinal tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(1): 23-8.
6. Tangka FKL, Subramanian S, Hoover S, Cariou C, Creighton B, Hobbs L, et al. Improving the efficiency of integrated cancer screening delivery across multiple cancers: case studies from Idaho, Rhode Island, and Nebraska. *Implement Sci Commun* 2022; 3(1): 133.
7. Maes-Carballo M, García-García M, Martín-Díaz M, Estrada-López CR, Iglesias-Álvarez A, Filigrana-Valle CM, et al. A comprehensive systematic review of colorectal cancer screening clinical practices guidelines and consensus statements. *Br J Cancer* 2023; 128(6): 946-57.
8. Mousavinezhad M, Majdzadeh R, Akbari Sari A, Delavari A, Mohtasham F. The effectiveness of FOBT vs. FIT: A meta-analysis on colorectal cancer screening test. *Med J Islam Repub Iran* 2016; 30: 366.
9. Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, Rex DK, Chovnick G, Thompson TD, et al. A Comparison of Fecal Immunochemical and High-Sensitivity Guaiac Tests for Colorectal Cancer Screening. *Am J Gastroenterol* 2017; 112(11): 1728-35.
10. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012; 26(3): 131-47.

11. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci* 2015; 60(3): 609-22.
12. Almeida-Lousada H, Mestre A, Ramalheite S, Price AJ, de Mello RA, Marreiros AD, et al. Screening for Colorectal Cancer Leading into a New Decade: The "Roaring '20s" for Epigenetic Biomarkers? *Curr Oncol* 2021; 28(6): 4874-93.
13. Cheng WC, Chen PJ, Kang JW, Chen WY, Sheu BS. Age, male sex, smoking and metabolic syndrome as risk factors of advanced colorectal neoplasia for fecal immunochemical test negative patients. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(1 Pt 2): 402-8.
14. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(3): 739-50.
15. Niedermaier T, Balavarca Y, Brenner H. Stage-specific sensitivity of fecal immunochemical tests for detecting colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(1): 56-69.
16. Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(2): 344-50.
17. Niedermaier T, Tikk K, Gies A, Bieck S, Brenner H. Sensitivity of Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Detection Differs According to Stage and Location. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(13): 2920-8.e6.
18. Levy BT, Bay C, Xu Y, Daly JM, Bergus G, Dunkelberg J, et al. Test characteristics of faecal immunochemical tests (FIT) compared with optical colonoscopy. *J Med Screen* 2014; 21(3): 133-43.
19. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129(2): 422-8.
20. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Levillain R, Tichet J, et al. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1230-5.
21. Meseha M, Attia M. Colon polyps. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
22. Ghomashi N, Safari F, Noursina A. Reducing the need for colonoscopy with adjusted FIT and FOBT for stool weight and serum Hb levels. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1274024.
23. Katsoula A, Paschos P, Haidich AB, Tsapas A, Giouleme O. Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177(8): 1110-8.
24. Aniwaniwan S, Ratanachu Ek T, Pongprasobchai S, Limsrivilai J, Praisontarangkul OA, Pisespongsa P, et al. The optimal cut-off level of the fecal immunochemical test for colorectal cancer screening in a country with limited colonoscopy resources: a multi-center study from Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(2): 405-12.
25. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: an evidence update for the US Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021.
26. Fenton JJ, Elmore JG, Buist DS, Reid RJ, Tancredi DJ, Baldwin LM. Longitudinal adherence with fecal occult blood test screening in community practice. *Ann Fam Med* 2010; 8(5): 397-401.
27. Smith A, Young GP, Cole SR, Bampton P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer* 2006; 107(9): 2152-9.
28. Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut* 2009; 58(2): 241-8.
29. Parra-Blanco A, Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás D, Moreno SG, Jiménez A, et al. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol* 2010; 45(7): 703-12.
30. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56(2): 210-4.
31. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(19): 1462-70.
32. Dancourt V, Lejeune C, Lepage C, Gailliard MC, Meny B, Faivre J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2254-8.
33. Chan SCH, Liang JQ. Advances in tests for colorectal cancer screening and diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2022; 22(4): 449-60.
34. Fisher DA, Princic N, Miller-Wilson LA, Wilson K, Limburg P. Healthcare costs of colorectal cancer screening and events following colonoscopy among commercially insured average-risk adults in the United States. *Curr Med Res Opin* 2022; 38(3): 427-34.
35. Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World J Gastroenterol* 2019; 25(2): 190-204.
36. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(3): 458-79.
37. Schreuders EH, Grobbee EJ, Nieuwenburg SAV, Kapidzic A, van Roon AHC, van Vuuren AJ, et al. Multiple rounds of one sample versus two sample faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4(8): 622-31.
38. Fisher DA, Karlitz JJ, Jeyakumar S, Smith N, Limburg P, Lieberman D, et al. Real-world cost-effectiveness

- of stool-based colorectal cancer screening in a Medicare population. *J Med Econ* 2021; 24(1): 654-64.
39. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(2): 137-44.
40. Gram IT, Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *Am J Epidemiol* 2020; 189(6): 543-53.
41. Fagunwa IO, Loughrey MB, Coleman HG. Alcohol, smoking and the risk of premalignant and malignant colorectal neoplasms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(5): 561-8.
42. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 607909.

## A Comprehensive Analysis of Integrating Guaiac Fecal Occult Blood Test and Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening

Azar Baradaran<sup>1</sup>, Behnoosh Mohammadi Jazi<sup>2</sup>, Mohadese Nekookhoo<sup>3</sup>, Zeynab Sabokrooh<sup>4</sup>, Elena Malekpour<sup>5</sup>, Farzad Safari<sup>6</sup>, Ali Abesi<sup>7</sup>, Ali Noursina<sup>8</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Colorectal cancer (CRC) accounts for a significant share of cancer mortality globally, highlighting the critical importance of early detection through screening. Non-invasive methods such as fecal immunochemical tests (FIT) and guaiac-based fecal occult blood tests (gFOBT) are established to identify occult blood in stool specimens. Integrating FIT and gFOBT may improve diagnostic accuracy for CRC screening.

**Methods:** A comprehensive literature review was conducted across PubMed/MEDLINE, Scopus, and Google Scholar, utilizing targeted keywords to identify relevant human studies. The primary aim was to explore whether combining FIT and gFOBT could yield improved diagnostic performance and screening efficacy for CRC and adenomatous lesions.

**Findings:** A review of the literature revealed no studies explicitly assessing the integration of FIT and gFOBT compared to each test individually or to colonoscopy. Nevertheless, several investigations assessing both modalities in comparable cohorts indicated that, despite the lower overall sensitivity of gFOBT, positive results from gFOBT can emerge even when FIT results are negative. The proposed integration of these tests holds the potential to enhance sensitivity, specificity, and cost-effectiveness in CRC screening.

**Conclusion:** Integrating FIT and gFOBT offers a promising approach to enhancing the effectiveness of CRC screening through complementary detection mechanisms, better management of intermittent bleeding patterns, and improved detection of proximal lesions. While this hypothesis presents several challenges and limitations, preliminary validation could be performed using existing data from previous studies. Further research is necessary to evaluate this integrative approach rigorously.

**Keywords:** Colorectal Neoplasms; Early Detection of Cancer; Mass Screening; Occult Blood; Sensitivity and Specificity; Colonoscopy

**Citation:** Baradaran A, Mohammadi Jazi B, Nekookhoo M, Sabokrooh Z, Malekpour E, Safari F, Abesi A, Noursina A. **A Comprehensive Analysis of Integrating Guaiac Fecal Occult Blood Test and Fecal Immunochemical Test for Colorectal Cancer Screening.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(814): 495- 502.

1- Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
2- Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
3- MD, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
4- Nurse, Chamran Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
5- Public Health Specialist, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
6- MD, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
7- MD, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
8- MD, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.  
**Corresponding Author:** Ali Abesi, MD, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: abesi755@gmail.com