بررسی حساسیت و ویژگی نشان‌گرهای تومور آنزیم تلومراز، هورمون پاراتیروئید، آنتی-ژن کارسینوژن جنینی (CEA) و Cyfra 21-1 در تشخیص سرطان ریه

بهرنگ علنی[1*]، نصرت‌ا... ضرغامی[2]، خلیل انصارین[3]، سیدنعیم رفعتی[4]، عباس مهاجری[5]

خلاصه

سابقه و هدف: یافتن نشان‌گرهای مناسب بدخیمی‌ها با حساسیت و ویژگی بالا روش مناسبی برای تشخیص زودتر، پاسخ به درمان و پیگیری بعد از درمان سرطان‌ها است. این مطالعه با هدف مقایسه‌ی حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و کارایی آنزیم تلومراز با نشان-گرهای آنتی‌ژن کارسینوژن جنینی (CEA)، CYFRA 21-1 و هورمون پاراتیروئید در تشخیص بیماری سرطان روی مبتلایان به سرطان ریه و بیماری‌های غیرتوموری ریوی مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۳ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه با طراحی ارزش تشخیصی روی ۵۰ فرد مبتلا به سرطان ریه و ۲۰ بیمار مبتلا به بیماری‌های غیرتوموری ریوی صورت گرفت. میزان فعالیت تلومراز با روش PCR-ELISA در نمونه‌های بیوپسی و سطوح سرمی هورمون پاراتیروئید، آنتی‌ژن سرطان‌زای جنینی (CEA) و Cyfra 21-1 به روش الیزا اندازه‌گیری شد. سپس حساسیت، ویژگی و بقیه‌ی شاخص‌های ارزش تشخیصی محاسبه شد. از آزمون t مستقل و آزمون من‌ویتنی یو جهت مقایسه میانگین‌های کمی بین دو گروه استفاده گردید.

نتایج: آنزیم تلومراز بالاترین حساسیت و کارایی در تشخیص سرطان ریه را به ترتیب با ۷٦ و ۸۲/۹ درصد نشان داد. میانگین این مقادیر برای نشان‌گرهای تومور Cyfra21-1، برابر ۵۸ و۷۰ درصد محاسبه شد. بیشترین حساسیت نشان‌گر تومور تلومراز برای بیماران با سرطان یاخته‌ای بزرگ و کوچک با ۱۰۰ درصد محاسبه شد. نشان‌گر تومور Cyfra21-1 بیشترین میزان حساسیت را برای سرطان یاخته‌ای بزرگ با ۹۸ درصد نشان داد.

نتیجه‌گیری: آنزیم تلومراز نسبت به Cyfra21-1 و CEA در تشخیص سرطان ریه از حساسیت و کارایی بالایی برخوردار است. نتیجه‌ی مثبت آنزیم تلومراز می‌تواند به عنوان یکی از عوامل تشخیصی سریع به ویژه در درجات پایین بیماری مطرح شود.

واژگان کلیدی: سرطان ریه، آنزیم تلومراز، هورمون پاراتیروئید، آنتی‌ژن سرطان‌زای جنینی (CEA)، Cyfra 21-1

۱- مربی گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- دانشیار گروه بیوشیمی بالینی مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دانشیار گروه داخلی مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

٤- مربی گروه اپیدمیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۵- مربی پژوهشی مرکز تحقیقات سل و بیماریهای ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* **نویسنده مسوول:** بهرنگ علنی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

پست الکترونیک: Alani@kaums.ac.ir

تلفن: ۰۳٦۱ ۵۵۵۰۰۲۱

دورنویس: ۰۳٦۱ ۵۵۵۱۱۱۲

تاریخ دریافت: ۳۰/ ۸۵/۱۱

تاریخ پذیرش نهایی: ۸٦/٦/۲۵

مقدمه

سرطان ریه مهم‌ترین و شایع‌ترین علت مرگ و میر سرطان در سراسر جهان است. مرگ و میر بالای سرطان ریه ناشی از میزان ابتلای بالا به بیماری و شانس بقای پایین برای زنده ماندن است. تنها ۱۳٪ ابتلایان به سرطان ریه پنج سال پس از تشخیص زنده می‌مانند. در ۳۰ سال گذشته بهبود چندانی در روش‌های درمان سرطان ریه صورت نگرفته است. سیگار کشیدن عامل خطر اصلی برای ایجاد سرطان ریه است، چرا که خطر برای ایجاد سرطان ریه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

حدود ۲۰ برابر در سیگاری‌ها بیشتر از غیرسیگاری‌هاست. خطر قابل استناد برای ابتلا به سرطان ریه در زنان حدود ۷۹٪ و در مردان ۹۰٪ است. اکثر کسانی که بر اثر سرطان ریه می‌میرند، سیگاری هستند [۱]. منشاء بیش از ۹۰٪ سرطان‌های ریه تغییرات در یاخته‌های بازال اپی‌تلیوم ریه و لایه پوششی ریه است. این تغییرات شامل افزایش تعداد یاخته‌ها؛ تغییرات ساختمانی در اپی-تلیال خاصی که باعث عملکرد غیرطبیعی می‌شوند؛ ظهور نشانه-های بیماری و انتشار سرطان می‌باشند. انواع یاخته‌های سرطانی ریه شامل سرطان یاخته سنگ‌فرشی، آدنوکارسینوم، سرطان یاخته-های کوچک و سرطان یاخته‌های بزرگ است [۲، ۳]. سیتولوژی و هیستوپاتولوژی شایع‌ترین روش جهت تشخیص و مونیتورینگ سرطان ریه به ویژه در درجات بالای آن می‌باشند. با وجود حساسیت بالای این روش‌ها در تشخیص تومورها، در برخی موارد جواب‌های کاذب منفی نیز دیده شده است [٤]. برانکوسکوپی نیز یک روش استاندارد شاخص جهت بررسی وجود یا عدم وجود سرطان ریه است ولی یک روش تهاجمی می‌باشد [٥]. روش‌های غیرتهاجمی متعددی جهت تشخیص سرطان ریه مورد مطالعه قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به chest X-ray and Sputum Analysis، Cat Scan and MRI، اندازه‌گیری سطح سرمی نشان‌گرهای تومور اشاره کرد [٦، ۷]. نشان‌گرهای تومور ملکول‌های بیوشیمیایی از جنس پروتئین، هورمون و آنزیم می-باشند. این ملکول‌ها در انواع مختلفی از سرطان‌ها در پاسخ به رشد بافت توموری از بدن یا بافت توموری تولید شده و به میزان بسیاری در خون، ادرار یا بافت توموری نسبت به افراد سالم یافت می‌گردد [۸]. با اینکه برخی از آنها مانند هورمون پاراتیروئید به حالت طبیعی در بدن افراد سالم یافت می‌شود ولی در افراد سرطانی به ویژه سرطان‌های مرتبط با تغییرات کلسیمی ممکن است میزان سطح سرمی آنها بسیار بالا رود [۹]. برخی از این ملکول‌ها هم مانند آنتی‌ژن کارسینوژن جنینی (CEA) که فقط در دوران جنینی تولید می‌شوند، دوباره در افراد سرطانی تولید شده که به این ملکول‌ها آنتی‌ژن‌های توموری جنینی گفته می‌شود [۷، ۱۰]. همچنین اهمیت اندازه‌گیری سطح سرمی برخی از آنها مانند پروتئین ٦٥ کیلودالتونی سیتوکراتین ۱۹ (Cyfra21-1) و نیز مطالعه میزان فعالیت آنزیم تلومراز در نمونه‌های بافتی از نظر تشخیص بیماری در درجات پایین گزارش شده است [۱۱، ١٤]. اندازه‌گیری نشان‌گرهای تومور به عنوان محصولات بیولوژیکی یا اندامی (نه ویژه تومور خاص) در جهت شناسایی و تشخیص سرطان‌ها مانند سرطان ریه در کنار روش‌های تهاجمی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد [۱۵]. با این حال مقایسه‌ی بین میزان حساسیت روش اندازه‌گیری فعالیت آنزیم تلومراز در سطح بیوپسی با نشانگرهای تومور سرمی در جهت تشخیص بیماری سرطان ریه در درجات مختلف توموری تاکنون گزارشی منتشر نشده است. از این رو با توجه به اهمیت سرطان ریه این مطالعه به منظور مقایسه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و کارایی آنزیم تلومراز با نشان‌گرهای آنتی‌ژن کارسینوژن جنینی (CEA)، CYFRA 21-1 و هورمون پاراتیروئید، در تشخیص سرطان ریه و درجات مختلف آن روی بیماران مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز طی سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۳ صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

مطالعه با طراحی ارزش تشخیصی روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان ریه و ۲۰ بیمار مبتلا به بیماری‌های غیرتوموری ریوی (عفونی ریوی، التهاب و غیره) صورت گرفت. برداشت نمونه‌های بیوپسی توسط پاتولوژیست در اتاق نمونه‌برداری انجام شد و بر اساس مطالعات سیتولوژی و هیستوپاتولوژی نمونه‌های بیوپسی، افراد بیمار در زیرگروه‌های آدنوکارسینوم، یاخته‌ی سنگ‌فرشی، یاخته‌های کوچک و یاخته‌های بزرگ سرطان ریه تقسیم‌بندی شدند [١٦]. از همه‌ی افراد مورد مطالعه ۵ میلی‌لیتر خون گرفته و سرم آن با سانتریفیوژ با دور ۳۰۰۰ در دقیقه جدا شد. نمونه‌های بیوپسی بیماران به همراه کلیه‌ی نمونه‌های سرمی از بخش ریه به آزمایشگاه منتقل و در ۷۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد.

استخراج سیتوزول توموری: جهت استخراج سیتوزول توموری، ابتدا نمونه‌های بافت توموری با استفاده از دستگاه Tissue hammering در ازت مایع پودر شدند. سپس مقدار ۲۰۰ میکرولیتر بافر لیز سلولی ۱۰ میلی‌مولار Tris-HCl با pH برابر ۸، یک میلی‌مولار کلرید منیزیم، ۰/۱ میلی‌مولار بنزآمیدین، ۵ میلی‌مولار بتامرکاپتواتانل، ۰/۵ درصد chaps، ۱۰ درصد گلیسرول و ۱ میلی‌مولار EDTA اضافه شده و به مدت ۲۰ دقیقه در ۱۵۰۰ دور سانتریفیوژ شد. محلول رویی به آرامی به میکروتیوب جدید منتقل شد [۱۷]. مقدار پروتئین استخراجی بر طبق روش برادفورد با استفاده از رنگ آبی کوماسی و منحنی استاندارد آلبومین سرم گاوی تعیین گردید [۱۸].

روش ارزیابی TRAP: جهت اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم تلومراز از روش ارزیابی TRAP[1] مبتنی بر دو شیوه واکنش-های زنجیره‌ای پلیمرازی و الیزا بر اساس روش هولت استفاده شد. به منظور بهینه‌سازی شرایط TRAP-PCR، غلظت واکنش‌گر برای

1- Telomeric Repeat Amplification Protocol

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

حجم ۵۰ میکرولیتر تنظیم و آماده شد. پس از آماده‌سازی واکنش-گرها، برنامه‌ی لازم جهت انجام PCR در دستگاه ترموسایکلر مدل شرکت اپندروف تنظیم گردید. پس از انجام PCR برای اندازه-گیری میزان فعالیت آنزیم تلومراز از روش ELISA استفاده شد. با اندازه‌گیری مقادیر جذب شده نمونه‌ها در طول موج ٤٥٠ نانومتر و قرار دادن در منحنی استاندارد به دست آمده میزان فعالیت نسبی آنزیم تلومراز در نمونه‌های مجهول شناسایی شد [۱۷]. اندازه‌گیری سطح سرمی Cyfra 21-1 به روش الیزا از ساندویچی و رقابتی با به کارگیری دو آنتی‌بادی اختصاصی با میل ترکیبی بالا (High Affinity) و اختصاصی (آنزیم کنژوگه و ثابت شده) دارای نواحی متفاوت و شاخص اپی‌توپی و با استفاده از دستگاه بیوتین ـ استرپتوودین برای دو اپی‌توپ مختلف (کیت شرکت Bisource بلژیک) انجام پذیرفت. ضریب درون‌سنجش و برون‌سنجش آن به ترتیب ۱/۹ و ۷/٦ درصد بود. غلظت سرمی آنتی‌ژن کارسینوژن جنینی با استفاده از روش الیزا (کیت شرکت DRG آمریکا) با ضریب درون‌سنجش و برون‌سنجش به ترتیب ۰/۷۹ و ٤/۲۵ درصد اندازه‌گیری شد. برای سنجش سطح سرمی هورمون پاراتیروئید از روش آنزیم ایمونواسی با به کارگیری دو آنتی‌بادی با میل ترکیبی بالا برای دو اپی‌توپ مختلف (کیت شرکت Monobind آمریکا) استفاده شد. ضریب درون‌سنجش و برون‌سنجش به ترتیب ۸ و ۸ درصد بود. مقادیر برش (Cut off) برای Cyfra 21-1، هورمون پاراتیروئید، آنتی‌ژن سرطان‌زای جنینی و آنزیم تلومراز به ترتیب ۵-۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۰-۳/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر، ۵۰-۱۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و صفر در نظر گرفته شد (لازم به ذکر است که فعالیت آنزیم تلومراز به صورت درصد در نظر گرفته می-شود). حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی و کارایی نشان‌گرهای مورد مطالعه تعیین گردید [۱۹، ۲۰]. از آزمون t مستقل و آزمون من ویتنی یو جهت مقایسه میانگین‌های کمی بین دو گروه استفاده گردید

نتایج

بیماری سرطان ریه ۵۰ بیمار (۳۸ مرد ۱۲ زن) با سن ٦٤/۹±۹/۵ و محدوده‌ی سنی ۷۳-۵۵ سال قبلا توسط روش‌های تهاجمی تایید شده بود. از میان آنها ۸ نفر دارای آدنوکارسینوم، ١٤ نفر دارای کارسینومای یاخته‌ی سنگ‌فرشی، ۱۸ نفر دارای کارسینومای یاخته‌های کوچک و ۱۰ نفر دارای سرطان یاخته‌های بزرگ بودند. مرحله‌بندی پاتولوژی سرطان ریه نشان داد که ۹ نفر در مرحله‌ی یک، ۱۱ نفر در مرحله‌ی دو، ۱۳ نفر در مرحله‌ی سه و ۷ نفر در مرحله‌ی چهارم توموری قرار داشتند. سن افراد شاهد ٦۸/۳±۸ سال بود و کلیه‌ی افراد این گروه دارای محدوده‌ی سنی ۷۸-٦۰ سال قرار داشتند. جدول شماره‌ی ۱ مشخصات سنی و سطوح سرمی شاخص‌های اندازه‌گیری شده به همراه میزان فعالیت آنزیم تلومراز در نمونه‌های بیوپسی را نشان می‌دهد. در این جدول تفاوت آماری معنی‌داری در غلظت‌های سرمی Cyfra21-1 افراد مبتلا به سرطان‌های ریه و گروه کنترل دیده شد (p<۰/۰۰۱) علاوه بر این، تفاوت غلظت سرمی این نشانگر تومور در بیماران با نوع یاخته‌های بزرگ سرطان ریه با نوع آدنوکارسینوما معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱) غلظت سرمی آنتی‌ژن سرطان‌زا جنینی (CEA) بر خلاف Cyfra21-1 در افراد آدنوکارسینوما بالا و نسبت به سرطان یاخته سنگ‌فرشی (p=۰/۰۳) و همچنین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). در افراد دارای یاخته‌های بزرگ سرطان ریه نیز این مقدار نسبت به یاخته‌های سنگ‌فرشی (p=۰/۰۳) و همچنین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۰۱) میزان فعالیت آنزیم تلومراز در تمامی گروه‌های سرطان ریه نسبت به گروه کنترل معنی‌دار مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). فعالیت این آنزیم در افراد مبتلا به یاخته‌های بزرگ بیشتر از بقیه مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). کمترین میزان فعالیت آنزیم تلومراز در بیماران دارای سرطان یاخته‌های سنگ‌فرشی دیده شد. مقادیر سرمی هورمون پاراتیروئید نیز در افراد دارای آدنوکارسینوما بیشتر از بقیه بود ولی تفاوت معنی‌داری بین این گروه با سایر گروه‌ها و نیز افراد بیمار با افراد شاهد مشاهد نشد (p>۰/۱)، (جدول شماره‌ی ۱).

جدول ۱- مشخصات سنی و سطوح سرمی شاخص‌های اندازه‌گیری شده به همراه میزان فعالیت آنزیم تلومراز در نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به انواع سرطان ریه

شاخص‌ها	تعداد (نفر)	سن (سال)	CEA (5ng/ml)	Cyfra 21-1 (3.5 ng/ml)	هورمون پاراتیروئید (7-60 pg/ml)	آنزیم تلومراز (درصد)
گروه کنترل	۲۰	٦۸/۳±۸/۱	۱/۰±۰/۸	۰	۳۳/۳±۹/۸	۰
آدنوکارسینوم	۸	٦۵/۳±۲/٦	٦۷/۸±٤۳/۳	۵/۳±٤/۱	۳۹/۳±۸/۸	٤/٦±۳/۳
سرطان یاخته‌های کوچک	١٤	٦۱/۲۲±۱۰/۳	۲۱/۸±۲۲/۳	۱۲/۷±۱۱/۳	۲٦/۹±۱۲/۷	۱۱۲/۰±۵۷/۰
سرطان یاخته سنگفرشی	۱۸	٦٤/۵±۹/۷	۱٦/۲±۱۹/۱	۱۹/۹±۱٤/۷	۳۰/۸±۱۳/۹	۰/۷±۰/٤
سرطان یاخته‌های بزرگ	۱۰	٦۲/۲±۱۱/۲	۵۳/۷±۳۲/۹	۲۷/٤±۱۹/۷	۳۸/۰±۲/۸	١٤/۰±۳/۸

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

بر اساس نقاط برش (Cut off) قید شده در کیت هر کدام از آزمون‌ها، بیشترین حساسیت تشخیصی نشانگر تومور آنزیم تلومراز برای بیماران سرطان ریه از نوع یاخته‌ی بزرگ و کوچک ۱۰۰درصد و کمترین آن برای سرطان ریه نوع یاخته‌ی سنگ‌فرشی با ٤٨ درصد محاسبه شد. نشانگر تومور Cyfra21-1 بیشترین میزان حساسیت به ترتیب برای بیماران سرطان یاخته‌های بزرگ با ۹۸ درصد و کمترین میزان را برای آدنوکارسینوما با ۱۸درصد نشان داد. حساسیت تشخیصی نشانگر تومور CEA با بیشترین میزان برای آدنوکارسینوما با ٦٧ درصد و کمترین میزان را برای سرطان یاخته‌های کوچک با ٣٤ درصد نشان داد ویژگی هر چهار آزمون برای انواع بیماری ۱۰۰ درصد محاسبه شد (جدول شماره‌ی ۲). جدول شماره‌ی ۳ ارتباط سطوح سرمی شاخص‌های Cyfra21-1، CEA و هورمون پاراتیروئید به همراه میزان فعالیت آنزیم تلومراز در نمونه‌های بیوپسی با درجه‌ی توموری نشان می‌دهد. ارتباط معنی‌داری بین درجات توموری سه و چهار با درجه‌ی یک در افزایش فعالیت آنزیم تلومراز دیده شد ($p<۰/۰۰۱$). این افزایش بین درجات یک و دو با درجه‌ی چهار توموری نشان‌گرتومور Cyfra21-1 نیز کاملا معنی‌دار مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$).

همچنین ارتباط معنی‌داری بین درجه‌ی یک با چهار توموری CEA مشاهده شد ($p<۰/۰۰۱$) (جدول شماره‌ی ۳). مقایسه‌ی حساسیت تشخیصی نشانگرهای تومور با درجه‌ی توموری نشان داد که با افزایش درجه‌ی توموری بر میزان حساسیت تشخیصی تومور سه نشانگر آنزیم تلومراز، Cyfra21-1، CEA نیز افزوده می‌شود. به ویژه اینکه این افزایش حساسیت در درجات سه و چهار بیماری برای آنزیم تلومراز برابر ۱۰۰ درصد محاسبه شد. از بین آنها آنزیم تلومراز با ۲۳ درصد به عنوان حساس‌ترین نشانگر در شناسایی درجه‌ی اول توموری شناخته شد. ویژگی هر چهار آزمون برای کلیه‌ی درجات بیماری ۱۰۰ درصد محاسبه شد (جدول شماره‌ی ٤). آنزیم تلومراز بالاترین حساسیت، ارزش اخباری منفی و کارایی در تشخیص سرطان ریه را به ترتیب با ٧٦، ٦٢/٥ و ٨٢/٩ درصد نشان داد. این مقادیر برای نشانگر تومور Cyfra21-1 به ترتیب برابر ٥٨، ٤٨/٨ و٧٠ درصد محاسبه شد. آنتی‌ژن جنینی سرطان‌زا نیز حساسیت، ارزش اخباری منفی و کارایی به ترتیب برابر با ٥٠، ٤٤/٤ و ٦٤/٣ درصد نشان داد. ویژگی و ارزش اخباری مثبت نشانگرهای تومور این تحقیق ۱۰۰ درصد محاسبه شد (جدول شماره‌ی ٥).

جدول ۲- حساسیت و ویژگی نشانگر تومور در تشخیص انواع سرطان ریه

شاخص‌ها	تعداد (نفر)	CEA (5ng/ml)		Cyfra 21-1 (3.5 ng/ml)		هورمون پاراتیروئید (7-60 pg/ml)		آنزیم تلومراز (درصد)	
		حساسیت	ویژگی	حساسیت	ویژگی	حسا سیت	ویژگی	حساسیت	ویژگی
آدنوکارسینوم	٨	٦٧	١٠٠	١٨	١٠٠	٠	١٠٠	٥٩	١٠٠
سرطان یاخته های کوچک	١٤	٣٤	١٠٠	٤٩	١٠٠	٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠
سرطان یاخته سنگفرشی	١٨	٤٢	١٠٠	٦٨	١٠٠	٠	١٠٠	٤٨	١٠٠
سرطان یاخته های بزرگ	١٠	٥٧	١٠٠	٩٨	١٠٠	٠	١٠٠	١٠٠	١٠٠

جدول ۳- سطوح سرمی شاخص های اندازه گیری شده به همراه میزان فعالیت آنزیم تلومراز در نمونه‌های بیوپسی بیماران مبتلا به سرطان ریه بر اساس درجه توموری

هیستوپاتولوژی بیماران	تعداد (نفر)	CEA (5ng/ml)	Cyfra 21-1 (3.5 ng/ml)	هورمون پاراتیروئید (7-60 pg/ml)	آنزیم تلومراز (درصد)
درجه یک	٩	٤/٨±٣/٣	٦/٨±٥/٧	٣٣/٤±٨	٠/٠٩±٣/٢
درجه دو	١١	٢٢/٦±١٩/٤	٩/٣±٧/٣	٣٢/٥±١١/٦	٥/٠٠±٥/٣
درجه سه	١٣	٤٤/٢±٤٠/١	٢٤/٥±٢١/٤	٢٩/٦±١٦/٨	١٢/٠٠±٢/٠
درجه چهار	١٠	٦٧/٢±٤٦/٦	٧٣/٧±٣٩/٣	٣٠/٣±١٤/٩	٩٨/٤±٧١/٦

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

جدول ٤- حساسیت و ویژگی نشانگرهای تومور برای درجات مختلف سرطان ریه

هیستوپاتولوژی بیماران	تعداد (نفر)	CEA (5ng/ml)		Cyfra 21-1 (3.5 ng/ml)		هورمون پاراتیروئید (7-60 pg/ml)		آنزیم تلومراز (درصد)	
		حساسیت	ویژگی	حساسیت	ویژگی	حساسیت	ویژگی	حساسیت	ویژگی
درجه یک	۹	۱۲	۱۰۰	۱٦	۱۰۰	۰	۱۰۰	۲۳	۱۰۰
درجه دو	۱۱	۲۱	۱۰۰	۳۰	۱۰۰	۰	۱۰۰	٦۳	۱۰۰
درجه سه	۱۳	٤۳	۱۰۰	۵۵	۱۰۰	۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
درجه چهار	۱۰	٦۳	۱۰۰	۸۰	۱۰۰	۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۵- مقایسه کارایی نشانگرهای تومور در تشخیص سرطان ریه

گروه ها	نوع روش							
	CEA		Cyfra21-1		هورمون پاراتیروئید		آنزیم تلومراز	
	+	−	+	−	+	−	+	−
بیمار(تعداد ۵۰ نفر)	۲۵	۲۵	۲۹	۲۱	۰	۵۰	۳۸	۱۲
سالم(تعداد ۲۰ نفر)	۰	۲۰	۰	۲۰	۰	۲۰	۰	۲۰
حساسیت	۵۰		۵۸		۰		۷٦	
ویژگی	۱۰۰		۱۰۰		۱۰۰		۱۰۰	
ارزش اخباری مثبت (PP.V)	۱۰۰		۱۰۰		۱۰۰		۱۰۰	
ارزش اخباری منفی (NP.V)	٤٤/٤		٤۸/۸		۲۸/٦		٦۲/۵	
کارایی	٦٤/۳		۷۰		۲۸/٦		۸۲/۹	

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که حساسیت و کارایی آنزیم تلومراز در تشخیص سرطان ریه بسیار موثرتر از نشانگرهای CEA و Cyfra21-1 می‌باشد. به طوری که حساسیت تشخیصی و کارایی این نشانگر تومور به ترتیب ۷٦ و ۸۲/۹ درصد محاسبه شد. در مطالعات Sen و همکاران در ۲۰۰۱ بر روی نمونه‌های خلط، شستشوی ریه و بیوپسی ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه، حساسیت تشخیصی آنزیم تلومراز به ترتیب ۳۹/۵، ۵۹/٦ و ۸٤/۲ درصد و کارایی آن را به ترتیب ۸٦/٦، ۷٦/۹ و ۸۸/۱ درصد محاسبه شد [۱۳]. علت اصلی تفاوت نتیجه‌ی بیوپسی بین مطالعه حاضر با تحقیقات Sen مربوط به مطالعه‌ی حاضر روی هر چهار درجه‌ی سرطان ریه در مطالعه‌ی ما و درجات سه و چهار در مطالعه‌ی آنها بود که منجر به کاهش درصد تشخیصی سرطان ریه در مطالعه‌ی حاضر (۷٦ درصد) نسبت به تحقیقات آنها (۸٤/۲ درصد) بود. حساسیت تشخیصی این نشانگر تومور در انواع مختلف نمونه‌های این تحقیق به میزان بالایی دیده شد ولی میزان فعالیت آنزیم تلومراز در سرطان ریه با نوع یاخته‌های کوچک و بزرگ بیشتر از بقیه مشاهده شد. از آنجایی که فعالیت آنزیم تلومراز در بافت‌های مختلف سرطانی قابل اندازه‌گیری می‌باشد، بر این اساس اندازه‌گیری فعالیت آن در سرطان‌های مختلف به عنوان یک عامل پیش‌آگهی در مطالعات مختلف گزارش شده است [۲۰]. البته در بررسی میزان حساسیت روش اندازه‌گیری فعالیت آنزیم تلومراز جهت تشخیص انواع بیماری سرطان ریه و درجات آن تاکنون گزارشی منتشر نشده است و اثبات نتیجه‌ی این تحقیق نیاز به مطالعه بر روی نمونه‌های بیشتر می‌باشد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری سطح سرمی نشانگر تومور Cyfra21-1 و ارتباط آن با درجات مختلف توموری حاکی از افزایش حساسیت تشخیصی این نشانگر تومور در تشخیص سرطان ریه با افزایش درجات بیماری می‌باشد. با این تفاوت که این حساسیت نسبت به آنزیم تلومراز کمتر بود. البته حساسیت این نشانگر تومور نسبت به انواع مختلف سرطان ریه در اکثر مطالعات متفاوت گزارش شده است [۲۲]. در این مطالعه حساسیت بالای این نشانگر تومور بیشتر در سرطان ریه از نوع یاخته‌های بزرگ و سنگ‌فرشی دیده شد. Wieskopf و همکاران در سال ۱۹۹۵ در مطالعات خود بر روی ۱٦۱ بیمار مبتلا به سرطان ریه میزان بالای نشانگر تومور Cyfra21-1 را در این دو نوع سرطان ریه و نیز ارتباط مثبت سطح سرمی این نشانگر تومور را با افزایش درجه‌ی توموری گزارش نمودند [۲۳] که نتایج ما نیز منطبق با نتایج آنها بود. در مطالعه‌ی ما کمترین میزان حساسیت برای سرطان ریه از نوع آدنوکارسینوما بود که در مطالعات Pastor و همکاران در ۱۹۹۷ و نیز در مطالعات Molina و همکاران در ۲۰۰۵ به ترتیب بر روی ۹٤ و ۱۹۵ بیمار مبتلا به سرطان ریه حساسیت این نشانگر تومور

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

برای آدنوکارسینوما کمتر از بقیه بود [۱۹، ۲٤] ولی Schneider و همکاران در سال ۲۰۰۰ با مطالعه بر روی ۱٤٤ بیمار سرطان ریه حساسیت این نشان‌گر تومور را برای سرطان از نوع یاخته‌های کوچک گزارش نمودند. البته به دلایل مختلفی می‌تواند علت تفاوت در نتایج حاصله باشد ولی می‌توان یکی از آنها را تفاوت در درجه‌ی توموری تیپ‌های مختلف سرطان ریه دانست [۱۲]. مطالعات متعددی حساسیت بالای آنتی‌ژن سرطان‌زای جنینی را در سطح سرمی به سرطان آدنوکارسینوما نسبت به سایر انواع این سرطان گزارش نموده‌اند [۱۹، ۲٤]. در مطالعه‌ی ما نیز حساسیت این سرطان‌زای نشان‌گر تومور نسبت به نوع آدنوکارسینوما بیشتر از بقیه مشاهده شد. لازم به ذکر است حالت تشخیصی CEA به آدنوکارسینوما نسبت به نشان‌گرهای تومور آنزیم تلومراز و Cyfra21-1 در مطالعه‌ی ما بیشتر دیده شد. همچنین در مطالعات kulpa و همکاران در ۲۰۰۲ حساسیت Cyfra21-1 و CEA برای یاخته‌های سرطان سنگ‌فرشی به ترتیب ٦۷ و ۲٦ درصد محاسبه شده بود که مطالعه‌ی ما نیز این حساسیت به ترتیب ٦۸ و ٤۲ درصد محاسبه شد [۲۵]. تغییرات هورمون پاراتیروئید در تیپ-های مختلف سرطان ریه تغییرات معنی‌داری نشان نداد و فرض ما نسبت به اینکه شاید این هورمون در درجات مختلف توموری تغییراتی داشته باشد ثابت نشد. البته در مطالعات Uchimura و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سرطان ریه از نوع یاخته‌های سنگ‌فرشی افزایش معنی‌دار هورمون پاراتیروئید و نیز پروتئین مرتبط به هورمون پاراتیروئید و به دنبال آن هیپرکلسیمی نیز مشاهده شد که علت آن را تاثیر فاکتورهای هورمونی تاثیرپذیر از بافت توموری تفسیر نمودند [۹]، البته مطالعات دیگری دال بر تغییرات معنی‌دار این هورمون به عنوان عامل شناسایی سرطان ریه تاکنون گزارش نشده است.

نتیجه‌گیری

آنزیم تلومراز نسبت به Cyfra21-1 و CEA در تشخیص سرطان ریه از حساسیت و کارایی بیشتری برخوردار است. بنابراین نتیجه مثبت آنزیم تلومراز می‌تواند به عنوان یکی از عوامل تشخیصی سریع به ویژه در درجات پایین بیماری مطرح شود. همچنین این نشانگر تومور در کنار روش‌های تهاجمی و غیرتهاجمی به عنوان یکی از عوامل اثرگذار مهم در تشخیص زودرس، پیش‌آگهی و غربال‌گری سرطان ریه مورد استفاده قرار گیرد.

تشکرو قدردانی

نویسندگان این مقاله از همکاری مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریوی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در جهت تامین اعتبارات این پژوهش، همکاران محترم در بیمارستان امام خمینی تبریز و به ویژه آزمایشگاه تخصصی و فوق تخصصی پاتوبیولوژی مرکزی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای تمهید مقدمات این پژوهش کمال تشکر و قدردانی را دارند.

Reference:

[1] Ozlu T. Bulbul Y. Smoking and lung cancer. ***Tuberk Toraks*** 2005; 53: 200-209.
[2] The World Health Organization. Histological typing of lung tumours ***Neoplasma*** 1982; 29: 111-123.
[3] Gibbs AR. Thunnissen FB. Histological typing of lung and pleural tumours: third edition. ***J Clin Pathol.*** 2001; 54: 498-499.
[4] Linder J. Lung cancer cytology. Something old, something new. ***Am J Clin Pathol*** 2000; 114: 169-171.
[5] Postmus PE. Bronchoscopy for lung cancer. ***Chest*** 2005; 128: 16-18.
[6] Misciasci T. Noninvasive staging of lung cancer. ***Rays*** 2004; 29: 363-371.
[7] Schneider J. Tumor markers in detection of lung cancer. ***Adv Clin Chem*** 2006; 42: 1-41.
[8] Dacic S. Molecular profiling of lung carcinoma: identifying clinically useful tumor markers for diagnosis and prognosis. ***Expert Rev Mol Diagn*** 2007; 7: 77-86.
[9] Uchimura K. Mokuno T. Nagasaka A. Hayakawa N. Kato T. Yamazaki N. et al. Lung cancer associated with hypercalcemia induced by concurrently elevated parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein levels. ***Metabolism*** 2002; 51: 871-875.
[10] Oyama T. Osaki T. Baba T. Nagata Y. Mizukami M. So T. et al. Molecular genetic tumor markers in non-small cell lung cancer. ***Anticancer Res*** 2005; 25: 1193-1196.
[11] Buccheri G. Ferrigno D. Cytokeratin-derived markers of lung cancer. ***Expert Rev Mol Diagn*** 2001; 1: 315-322.
[12] Schneider J. Velcovsky HG. Morr H. Katz N. Neu K. Eigenbrodt E. Comparison of the tumor markers tumor M2-PK, CEA, CYFRA 21-1, NSE and SCC in the diagnosis of lung cancer. ***Anticancer Res*** 2000; 20: 5053-5058.
[13] Sen S. Reddy VG. Khanna N. Guleria R. Kapila K. Singh N. A comparative study of telomerase activity in sputum, bronchial washing and biopsy specimens of lung cancer. ***Lung Cancer*** 2001; 33: 41-49.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]

[14] Wang A. Huang L. Chen Y. The diagnostic value of telomerase activity in bronchial biopsy specimen for lung cancer. ***Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*** 2000; 23: 475-477.
[15] Sutedja G. New techniques for early detection of lung cancer. ***Eur Respir J*** Suppl 2003; 39: 57-66.
[16] Collins LG. Haines C. Perkel R. Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. ***Am Fam Physician*** 2007; 75: 56-63.
[17] Holt SE. Norton JC. Wright WE. Shay JW. Comparison of the telomeric repeat amplification protocol (TRAP) to the new TRAP-eze telomerase detection kit. ***Methods Cell Sci*** 1996; 18: 237-248.
[18] Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. ***Anal Biochem*** 1976; 72: 248-254.
[19] Pastor A. Menendez R. Cremades MJ. Pastor V. Llopis R. Aznar J. Diagnostic value of SCC, CEA and CYFRA 21.1 in lung cancer: a Bayesian analysis. ***Eur Respir J*** 1997; 10: 603-609.
[20] Hiyama E. HiyamaK. Clinical utility of telomerase in cancer. ***Oncogene*** 2002; 21: 643-649.
[۲۱] ملک‌افضلی حسین در ترجمه اپیدمیولوژی، مارنز جودیت (مولف)، فصل ۱۱، چاپ ششم، مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۷٤.
[22] Satoh H. Ishikawa H. Ohtsuka M. Sekizawa K. Cut-off levels of CYFRA21-1 to differentiate between metastatic and non-metastatic NSCLC. ***Lung Cancer*** 2005; 48: 151-152.
[23] Wieskopf B. Demangeat C. Purohit A. Stenger R. Gries P. Kreisman H. et al. Cyfra 21-1 as a biologic marker of non-small cell lung cancer. Evaluation of sensitivity, specificity, and prognostic role. ***Chest*** 1995; 108: 163-169.
[24] Molina R. Auge JM. Filella X. Vinolas N. Alicarte J. Domingo JM. et al. P Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer. ***Anticancer Res*** 2005; 25: 1773-1778.
[25] Kulpa J. Wojcik E. Reinfuss M. Kolodziejski L. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients. ***Clin Chem*** 2002; 48: 1931-1937.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-05-04]