

مطالعه‌ی غلظت CYFRA 21 در بیماران مبتلا به سرطان ریه بر اساس نوع پاتولوژی

آذر برادران^۱، یزان المشرقانی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نشانگرهای توموری برای تشخیص زودهنگام سرطان ریه به دلیل حساسیت پایین توصیه نمی‌شوند، اما می‌توانند به‌عنوان ابزاری تعیین‌کننده برای تشخیص سرطان‌ها از تومورهای خوش‌خیم استفاده شوند. بنابراین، این مطالعه برای اندازه‌گیری غلظت سرمی نشانگر CYFRA در بیماران مبتلا به سرطان ریه انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی که در سال ۲۰۲۲ در بیمارستان فوق تخصصی در اصفهان انجام شد، ۱۲ بیمار در مطالعه گنجانده شدند. تمامی شرکت‌کنندگان رضایت خود را برای مشارکت در مطالعه اعلام کردند و کمیته‌ی اخلاق وزارت بهداشت ایران، مسائل اخلاقی را تأیید کرد. نمونه‌های خون شرکت‌کنندگان برای اندازه‌گیری سطح CYFRA 21 با استفاده از روش ECL و کیت‌های ارزیابی آلمانی به نام ROCH جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون قبل از شروع درمان و پس از تأیید تشخیص توسط متخصص ریه گرفته شد.

یافته‌ها: حداقل سن ۴۴ سال و حداکثر سن ۷۸ سال بود. ۵۰ درصد از افراد مرد بودند. میانگین مقدار تیترا CYFRA 21 برابر با ۸,۲۳۵۸ واحد بین‌المللی در دسی‌لیتر بود. حداقل مقدار ۰/۷۰ و حداکثر تیترا ۵۶/۷۰ واحد بین‌المللی در دسی‌لیتر بود. نتایج پاتولوژیک نشان داد که ۲۵ درصد از نمونه‌ها کارسینوم سول‌های سنگفرشی SCC (Squamous Cell Carcinom)، ۸/۳ درصد کارسینوم سول‌های کوچک (SmCC) و ۵۸/۳ درصد آدنوکارسینوما بودند.

نتیجه‌گیری: طبق یافته‌های مطالعه، سرطان ریه نوع آدنوکارسینوما بالاترین میانگین تیترا CYFRA 21 را دارد، و به دنبال آن SmCC و سپس SCC قرار دارند. همچنین، زنان و گروه سنی (۶۶-۷۸) بالاترین میانگین غلظت سرمی CYFRA 21-1 داشتند. اما به دلیل حجم نمونه‌ی کوچک مطالعه ما، پیشنهاد می‌شود این مطالعه با حجم نمونه‌ی بزرگ‌تر تکرار شود.

واژگان کلیدی: پاتولوژی؛ CYFRA؛ تومور؛ سرطان

ارجاع: برادران آذر، المشرقانی یزان. مطالعه‌ی غلظت CYFRA 21 در بیماران مبتلا به سرطان ریه بر اساس نوع پاتولوژی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۵): ۵۱۵-۵۱۹.

مقدمه

شده است. تظاهرات بالینی اصلی سرطان ریه شامل سرفه و تنگی نفس است که دو علامت شایع و غیراختصاصی هستند و در بسیاری از بیماری‌ها دیده می‌شوند. این موضوع می‌تواند دلیلی برای تأخیر در تشخیص یا تشخیص اشتباه باشد (۴).

با وجود پیشرفت‌هایی در جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی که اساس درمان سرطان ریه را تشکیل می‌دهند، نرخ بقای بلندمدت بیماران همچنان پایین است و برای افزایش نرخ بقا، کاهش تأخیر در تشخیص ضروری است (۵). ابزارهای متعددی برای تشخیص سرطان ریه وجود دارد، مانند سیتولوژی خلط، اسکن سی‌تی و تأیید هیستوپاتولوژیک سرطان ریه در نمونه‌های بیوپسی، اما حساسیت و ویژگی هر ابزار تشخیصی می‌تواند به‌عنوان عامل محدودکننده ارزیابی

سرطان ریه، دومین علت اصلی مرگ‌ومیر در جهان است و در ایران پس از حوادث قلبی و ترومای متعدد، شایع‌ترین علت مرگ به شمار می‌رود (۱). سرطان ریه، دومین سرطان شایع در جهان و اولین علت مرگ ناشی از سرطان در سطح جهانی است. همچنین در ایران، این بیماری به‌عنوان پنجمین سرطان شایع شناخته شده و از نظر مرگ‌ومیر، دومین علت مرگ ناشی از نئوپلاسم‌ها است (۲). دلایل متعددی برای مرگ‌ومیر بالای سرطان ریه وجود دارد، از جمله اینکه ۵۷ درصد از بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند، که در آن نرخ بقای یک ساله و پنج ساله به ترتیب ۲۵ و ۴ درصد تخمین زده شده است (۳). دلیل دیگر مرگ‌ومیر بالای سرطان ریه به تفصیل توضیح داده

۱- استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: آذر برادران؛ استاد، گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir

روش‌ها

در این مطالعه مقطعی که در سال ۲۰۲۲ در بیمارستان فوق تخصصی در اصفهان انجام شد، ۱۲ بیمار در مطالعه در نظر گرفته شدند. معیارهای ورود شامل یافته‌های پاتولوژیک تأیید شده مرتبط با سرطان ریه بود. معیارهای خروج شامل بیمارانی با سابقه قبلی هر نوع سرطان به جز سرطان ریه بود، به دلیل پتانسیل آنها به عنوان عوامل مخدوش کننده. طبقه‌بندی پاتولوژیک بر اساس دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی برای طبقه‌بندی بیماری‌ها انجام شد. تمامی شرکت‌کنندگان رضایت خود را برای مشارکت در مطالعه اعلام کردند و کمیته اخلاق وزارت بهداشت ملی مسائل اخلاقی را تأیید کرد (IR.MUI.MED.REC.1399.614). نمونه‌های خون شرکت‌کنندگان برای اندازه‌گیری سطح CYFRA 21 با استفاده از روش ECL و کیت‌های ارزیابی آلمانی به نام ROCH جمع‌آوری شد. نمونه‌های خون قبل از شروع درمان و پس از تأیید تشخیص توسط متخصص ریه گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) تحلیل شدند و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. از آزمون T مستقل و روش‌های ANOVA برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. کلیه ملاحظات اخلاقی در این مطالعه رعایت گردید.

یافته‌ها

تعداد ۱۲ بیمار در این مطالعه مقطعی که در سال ۲۰۲۲ در بیمارستان فوق تخصصی در اصفهان انجام شد، شرکت داشتند. میانگین سنی $63/91 \pm 11/07$ سال بود. حداقل سن ۴۴ سال و حداکثر سن ۷۸ سال بود. ۵۰ درصد از افراد مرد بودند (جدول ۱).

جدول ۱: ویژگی‌های پایه بیماران مبتلا به سرطان ریه

ویژگی‌ها	میانگین \pm انحراف معیار تعداد (درصد)
جنس	مرد ۶ (۵۰) زن ۶ (۵۰)
سن (سال)	$63/91 \pm 11/07$ ۴۴-۵۵ ۲ (۱۶/۷) ۵۶-۶۵ ۳ (۲۵) ۶۶-۷۸ ۷ (۵۸/۳)
نتایج پاتولوژیک	SCC ۳ (۲۵) SmCC ۱ (۸/۳) Lymphoma ۱ (۸/۳) Adenocarcinoma ۷ (۵۸/۳)

شود (۶). نشانگرهای توموری مولکول‌هایی در بافت‌های مختلف هستند که در نتیجه حضور تومورها روی سطح سلول‌های توموری یا سلول‌های ایمنی به دلیل پیشرفت سرطان تولید می‌شوند (۷). نشانگرهای توموری به طور گسترده‌ای به عنوان ابزار تشخیص و ارزیابی پیش‌آگهی در سرطان ریه استفاده می‌شوند (۸).

آنزیم اختصاصی نورون (NSE)، پپتید آزادکننده پروگاسترین، آنتی‌ژن جنینی سرطان‌زا و CYFRA 21 از جمله نشانگرهای توموری مورد استفاده در تشخیص و پیش‌آگهی سرطان ریه هستند (۶). CYFRA 21-1 یک نشانگر توموری سرمی است که برای تشخیص کارسینوم‌های غیرسلول کوچک، به ویژه کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، استفاده شده است. نشانگر توموری CYFRA 21-1 یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که از سیتوکین-۱۹ ساخته شده است. سیتوکین‌ها پروتئین‌هایی هستند که برای ساخت اسکلت سلولی به صورت فیلامنت‌های بهم پیوسته استفاده می‌شوند. برخلاف خود سیتوکین‌ها، این فیلامنت‌ها در سرم قابل حل هستند و بنابراین می‌توانند با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال شناسایی و اندازه‌گیری شوند. سیتوکین-۱۹ یک سیتوکین اسیدی است که در اپی‌تلیوم‌های نرمال و سلول‌های سرطانی، از جمله سرطان ریه، یافت می‌شود و می‌تواند به عنوان ابزاری تشخیصی استفاده شود (۹). علاوه بر استفاده به عنوان ابزار تشخیصی، CYFRA 21 می‌تواند به عنوان نشانگری برای پاسخ به درمان در سرطان ریه غیر سلول کوچک نیز استفاده شود (۱۰). پژوهشی در سال ۲۰۱۲ در ژاپن برای ارزیابی ارزش تشخیصی CYFRA 21 در سرطان ریه انجام شد و حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۴۳ و ۸۹ درصد اندازه‌گیری شد. پژوهش‌های مشابهی در چین انجام شده و حساسیت و ویژگی این نشانگر توموری برای ارزیابی و تشخیص سرطان ریه به ترتیب ۳۷ و ۹۰ درصد گزارش شده است (۱۱).

به طور کلی، نشانگرهای توموری به دلیل حساسیت پایین برای تشخیص زودهنگام سرطان ریه توصیه نمی‌شوند، اما می‌توانند به عنوان ابزاری تعیین‌کننده برای تشخیص سرطان‌ها از تومورهای خوش‌خیم استفاده شوند (۱۲). این بیومارکرها همچنین می‌توانند در ترکیب با سایر عوامل برای تشخیص زودهنگام سرطان ریه یا برای شناسایی جمعیت پرخطر برای بررسی‌های بیشتر در مورد سرطان ریه استفاده شوند (۱۳). برخی دانشمندان همچنین استفاده از بیومارکرها را برای افزایش حساسیت تشخیص سرطان ریه در ترکیب با یافته‌های مثبت روش‌های اسکن سی‌تی ریه توصیه می‌کنند. بیومارکرها مثبت در ترکیب با یافته‌های ندولار در اسکن سی‌تی ریه ممکن است خطر مداخلات جراحی غیر ضروری را کاهش دهد، فرضیه‌ای که باید از طریق کارآزمایی‌های بالینی تأیید شود (۱۴)؛ بنابراین، این مطالعه برای اندازه‌گیری غلظت سرمی نشانگر CYFRA 21 در بیماران مبتلا به سرطان ریه انجام شد.

جدول ۲: مقایسه‌ی میانگین CYFRA 21 بر اساس سن، جنس و یافته‌های پاتولوژیک بیماران مبتلا به سرطان ریه

متغیرها	CYFRA 21		معنی داری
	میانگین	انحراف معیار	
کل	۸/۲۳	۱۵/۵۱	-
جنسیت	۳/۹	۳/۱۵	مرد
	۱۲/۵۷	۱۲/۵۷	زن
سن (سال)	۰/۷۱	۰/۷	۴۴-۵۵
	۴/۵	۲/۵۱	۵۶-۶۵
نتایج پاتولوژیک	۱۱/۹۸	۱۵/۴۹	۶۶-۷۸
	۳/۱۷	۳/۳۵	SCC
	۸/۵	۸/۵	SmCC
	۰/۷	۰/۷	Lymphoma
	۱۱/۴۴	۲۰/۷	Adenocarcinoma

پیش‌آگهی با نسبت خطر مشابه NSE و غیره است (۱۶). Schneider و همکاران اظهار داشتند که CYFRA 21-1 بهترین همبستگی را با مرحله تومور دارد. او همچنین حاکی است که در ۵۸٪ از بیماران CYFRA 21-1 برای تشخیص کارسینوم غیرکوچک سلولی نشان داد (۱۷). تعداد کم نمونه‌ها یکی از محدودیت‌های این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، مطالعه ما نشان داد که سرطان ریه آدنوکارسینوما، بالاترین میانگین مقدار تیترا CYFRA 21 را دارد، پس از آن SMCC و سپس SCC قرار دارند. همچنین، زنان و گروه سنی (۶۶-۷۸) بالاترین میانگین غلظت سرمی CYFRA 21-1 را نشان دادند. اما به دلیل اندازه‌ی نمونه‌ی کوچک مطالعه‌ی ما، پیشنهاد می‌شود این مطالعه با اندازه‌ی نمونه‌ی بزرگ‌تر تکرار شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد ۳۹۹۵۴۷ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

میانگین مقدار تیترا CYFRA 21 برابر با ۸,۲۳۵۸ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. حداقل مقدار ۰/۷۰ و حداکثر تیترا ۵۶/۷۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. نتایج پاتولوژیک نشان داد که ۲۵ درصد از نمونه‌ها SCC، ۸/۳ درصد SmCC و ۵۸/۳ درصد آدنوکارسینوما بودند (جدول ۲).

بحث

با وجود پیشرفت‌هایی که در زمینه‌ی تشخیص سرطان ریه حاصل شده است، همچنان بسیاری از نقاط تاریک کشف نشده باقی مانده‌اند. هر ابزار تشخیصی محدودیت‌های خاص خود را دارد و دانشمندان تلاش می‌کنند روش‌های ترکیبی را برای افزایش حساسیت و اختصاصیت تشخیص‌های انجام‌شده توسط پزشکان پیدا کنند. اخیراً از مارکرهای توموری برای افزایش حساسیت در انتخاب مناسب موارد در برنامه‌های غربالگری استفاده شده است. CYFRA 21-1 یک مارکر توموری سرمی است که برای تشخیص کارسینوم‌های غیرکوچک سلولی، به‌ویژه کارسینوم‌های سلول سنگفرشی، استفاده شده است.

Okamura و همکاران اظهار داشتند که CEA و CYFRA 21-1 مارکرهای توموری معتبری برای تشخیص سرطان ریه در کنار سی‌تی‌اسکن، به‌صورت ترکیبی یا در گروه‌های پرخطر هستند (۱۵). همچنین Pujol و همکاران بیان کردند که CYFRA 21-1 یک عامل

References

1. Khazaei S, Mansori K, Soheylizad M, Gholamalinee B, Khosravi Shadmani F, Khazaei Z, et al. Epidemiology of Lung Cancer in Iran: Sex Difference and Geographical Distribution. Middle East Journal of Cancer 2017;8(4): 223-8.
2. Fathi Z, Syn NL, Zhou JG, Roudi R. Molecular epidemiology of lung cancer in Iran: implications for drug development and cancer prevention. J Hum Genet 2018; 63(7): 783-94.
3. Yu Y, Qian L, Cui J. Value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting lung cancer prognosis: A meta-analysis of 7,219 patients. Mol Clin Oncol 2017; 7(3): 498-506.
4. Calabrò L, Peters S, Soria JC, Di Giacomo AM, Barlesi F, Covre A, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med 2020; 8(6): 542-4.

5. Cassim S, Chepulis L, Keenan R, Kidd J, Firth M, Lawrenson R. Patient and carer perceived barriers to early presentation and diagnosis of lung cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 25.
6. Gildea TR, DaCosta Byfield S, Hogarth DK, Wilson DS, Quinn CC. A retrospective analysis of delays in the diagnosis of lung cancer and associated costs. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 9: 261-9.
7. Li Y, Tian X, Gao L, Jiang X, Fu R, Zhang T, et al. Clinical significance of circulating tumor cells and tumor markers in the diagnosis of lung cancer. *Cancer Med* 2019; 8(8): 3782-92.
8. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, et al. The combination of the tumor markers suggests the histological diagnosis of lung cancer. *Biomed Res In* 2017; 2017(1): 2013989.
9. Kammer MN, Kussrow AK, Webster RL, Chen H, Hoeksema M, Christenson R, et al. Compensated interferometry measures of CYFRA 21-1 improve diagnosis of lung cancer. *ACS Comb Sci* 2019; 21(6): 465-72.
10. Fu L, Wang R, Yin L, Shang X, Zhang R, Zhang P. CYFRA21-1 tests in the diagnosis of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2019; 34(3): 251-61.
11. Chen F, Wang X-Y, Han X-H, Wang H, Qi J. Diagnostic value of Cyfra21-1, SCC and CEA for differentiation of early-stage NSCLC from benign lung disease. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7): 11295.
12. Song X, Wang S, Wang Z, Cao W, Chen F. Serum CYFRA21-1 as an effective tumor biomarker for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Neoplasma* 2015; 62(1): 124-9.
13. Song K-S, Nimse SB, Warkad SD, Oh A-C, Kim T, Hong YJ. Quantification of CYFRA 21-1 and a CYFRA 21-1-anti-CYFRA 21-1 autoantibody immune complex for detection of early stage lung cancer. *Chemical Communications* 2019; 55(68): 10060-3.
14. Meng X, Chen X, Wu W, Zheng W, Deng H, Xu L, et al. Electrochemiluminescent immunoassay for the lung cancer biomarker CYFRA21-1 using MoO x quantum dots. *Mikrochim Acta* 2019; 186(12): 855.
15. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K, Nakanishi Y. Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer* 2013; 80(1): 45-9.
16. Pujol J-L, Boher J-M, Grenier J, Quantin X. Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001; 31(2-3): 221-31.
17. Schneider J, Velcovsky H-G, 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(6D): 5053-8.

Study of CYFRA 21-1 Concentration in Patients with Lung Cancer Based on the Pathological Type

Azar Baradaran¹, Yazan Almshrkane²

Original Article

Abstract

Background: Tumor markers are not recommended for early diagnosis of lung cancer due to their low sensitivity, but they could be used as a determining tool to differentiate malignancies from benign tumors. Therefore, this study was conducted to measure the serum concentration of the CYFRA biomarker in patients with lung cancer.

Methods: In this cross-sectional study conducted in 2022 at a superspecialty hospital in Esfahan, 12 patients were included. All participants consented to be in the study, and the ethical committee of the national health ministry authorized ethical issues. Blood samples were collected from participants to measure the CYFRA 21 level using electrochemiluminescence (ECL) with German assay kits from ROCH. Blood samples were taken prior to therapy initiation and after the diagnosis confirmation by a pulmonologist.

Findings: The minimum age was 44 years and the maximum age was 78 years old. 50 % of the individuals were men. The mean CYFRA 21-1 level was 8.2358 IU/dL. The minimum level was 0.70 and the maximum level was 56.70 IU/dL. Pathologic results demonstrated that 25% of the samples were squamous cell carcinoma (SCC), 8.3% were small cell carcinoma (SmCC), and 58.3% were adenocarcinoma.

Conclusion: According to the study findings, lung adenocarcinoma has the highest Mean CYFRA 21-1 level, followed by SMCC and then SCC. Also, females and the age group of 66-78 years had the highest mean serum concentration of CYFRA 21-1. However, due to the small sample size of our study, it is suggested that this study be repeated with a larger sample size.

Keywords: Pathology; CYFRA; Tumor; Cancer

Citation: Baradaran A, Almshrkane Y. Study of CYFRA 21-1 Concentration in Patients with Lung Cancer Based on the Pathological Type. J Isfahan Med Sch 2025; 43(815): 515-19.

1- Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Azar Baradaran, Professor, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir