Evaluation of CA19-9 tumor marker in early diagnosis of pancreatic cancer by Chemi Luminescencent immunoassay method

Amirhossein Samari [1], Mehrdad Pooyanmehr [1*], Tayabah Mohammadi [1], Kamal Mohammadian [2]

1- Department of Basic Sciences and Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran
2- Department of Oncology and Internal Medicine, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Abstract

Background and Aims: Evaluation of CA19-9 tumor marker level as a suitable and specific marker is useful in early diagnosis and clinical management of pancreatic malignancies with new and reliable laboratory methods. The present study was conducted with the aim of evaluating the serum level of CA 19-9 by Chemi luminescence method for the early diagnosis of PADC from other benign pancreatic diseases.

Materials and Methods: 150 serum samples including; 50 samples with PDAC in different stages of the disease, 50 samples with benign disease conditions (chronic pancreatitis) and 50 healthy samples were examined as reference and control groups based on age/sex. Data analysis was done using Spss version 18 in separate groups with logistic regression analysis, comparison of means (ANOVA) and Tukey. Ethical considerations were also observed at all stages of the study.

Results: The three studied groups [healthy people with an average of 8.031, people with chronic pancreatitis with an average of 49.932, and people with pancreatic cancer with an average of 543.164 ($F=231.652$, $P<0.0001$)] in terms of average statistical analysis The averages were completely different.90% of the patients were over 50 years old and there was a significant relationship between increasing age and increasing tumor marker CA19-9 ($r=0.465$, $n=150$, $P=0.000$).There was a weak significant relationship between the increase in CA19-9 tumor marker levels in men compared to women ($r=0.166$, $n=150$, $P=0.042$) and in men there was a significant increase in CA19-9 tumor marker levels (30 out of 50 people Patients with pancreatic cancer: 60%) were seen. Also, differentiation of chronic pancreatitis patients from pancreatic cancer with ROC statistical analysis at the cut-off point at 100 units/ml had 100% accuracy in identifying malignancy.

Conclusion: The level of tumor marker CA 19-9, using age and gender factors, significantly distinguished healthy people from those with chronic pancreatitis and pancreatic cancer with very appropriate accuracy.

Keywords: Pancreatic cancer, CA19-9 Tumormarker, Chemi Luminescencent immunoassay, Age and Gender.

Please Cite this article as: Samari A, Pooyanmehr M, Mohammadi T, Mohammadian K. Evaluation of CA19-9 tumor marker in early diagnosis of pancreatic cancer by Chemi Luminescencent immunoassay method .Journal of Health in the Field 2023; 11(1):60-68.

Corresponding Author: Department of Basic Sciences and Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Razi University, Kermanshah, Iran.
Email: m.pooyanmehr@razi.ac.ir

DOI: https://doi.org/10.22037/jhf.v11i1.41588
Received: 12 March 2023
Accepted: 1 July 2023

مقاله پژوهشی

فصلنامه بهداشت در عرصه
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی- دانشکده بهداشت و ایمنی
دوره ۱۱ شماره ۱، بهار ۱۴۰۲، صفحات ۶۰ تا ۶۸

ارزیابی اعتبارسنجی تومورمارکر CA 19-9 در تشخیص زودرس سرطان پانکراس با روش سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس

امیرحسین سامری[۱]، مهرداد پویانمهر[۱*]، طیبه محمدی[۱]،کمال محمدیان[۲]

۱- گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۲-گروه انکولوژی و داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

زمینه و اهداف: ارزیابی سطح تومورمارکرCA19-9 بعنوان تومرمارکر اختصاصی در تشخیص زودرس و مدیریت بالینی بدخیمی‌های پانکراس با روش‌های نوین آزمایشگاهی قابل اعتماد کمک‌کننده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی سطح سرمی CA19-9 با روش سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس جهت تشخیص زود هنگام PADC از سایر بیماریهای خوش‌خیم پانکراس انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۱۵۰ نمونه سرمی شامل؛ ۵۰ نمونه مبتلا به PDAC د رمراحل مختلف بیماری،۵۰ نمونه با شرایط خوش‌خیم بیماری (پانکراتیت مزمن) و۵۰ نمونه سالم بعنوان گروه مرجع وکنترل براساس سن/ جنس بررسی شد .تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از Spss نسخه ۱۸ در گروههای مجزا با آنالیز رگرسیون لجستیک، مقایسه میانگینها (ANOVA) و Tukey انجام شد. همچنین ملاحظات اخلاقی در تمام مراحل اجرای مطالعه رعایت شد.

یافته‌ها: سه گروه مورد مطالعه(افراد سالم با میانگین ۸/۰۳۱، افراد مبتلا به پانکراتیت مزمن با میانگین ۴۹/۹۳۲ و افراد مبتلا به سرطان پانکراس با میانگین ۵۴۳/۱۶۴($F=۲۳۱/۶۵۲، P<۰/۰۰۰۱$) از نظر میانگین آنالیز آماری مقایسه میانگین‌هاکاملاً با هم متفاوت بودند. ۹۰٪ بیماران با بیش از ۵۰ سال سن بودند و رابطه معنی‌داری بین افزایش سن و افزایش تومورمارکرCA19-9 وجود داشت ($n =۱۵۰، P=۰/۰۰۰۱$ ،$r=۰/۶۴۵$)رابطه معنی‌دار ضعیفی بین‌افزایش سطح تومورمارکر CA19-9 در مردان نسبت به زنان بود ($n=۱۵۰، P =۰/۰۴۲$ ،$r=۰/۱۶۶$) و در مردان افزایش معنی‌داری در میزان تومورمارکر CA19-9 (۳۰ نفر از ۵۰ نفر بیمار مبتلا به سرطان پانکراس ۶۰٪) دیده شد. همچنین تمایز بیماران پانکراتیت مزمن از سرطان پانکراس با تجزیه و تحلیل آماری ROC در نقطه برش در ۱۰۰ واحد در میلیلیتر دارای۱۰۰٪ دقت در شناسایی بدخیمی بود.

نتیجه‌گیری: میزان تومورمارکر CA 19-9 با استفاده از فاکتور سن و جنس بصورت معنی‌داری سبب تمایز افراد سالم از مبتلایان به پانکراتیت مزمن و سرطان پانکراس با دقت بسیار مناسب شد.

کلید واژه‌ها: سرطان پانکراس، تومورمارکر CA 19-9، سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس، سن و جنس

* **نویسنده مسئول:** گروه علوم پایه و پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

Email: m.pooyanmehr@razi.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۲۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۰۴/۱۰

مقدمه

سرطان پانکراس دهمین سرطان شایع است. سرطان پانکراس در ایران رتبه چهارم را در زمینه مرگ و میر ناشی از سرطان دارد. برخلاف کاهش قابل توجه در میزان مرگ و میر سایر بدخیمی‌های عمده دیگر(ریه، پستان، روده بزرگ و پروستات)، سرطان پانکراس کمترین میزان تشخیص و بقای بیمار را داشته است [۱]. در صورت تشخیص به‌موقع آدنوکارسینوم مجرای پانکراس(Pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC)، میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان پانکراس، از ۲٪ به ۲۳٪ افزایش می‌یابد. تشخیص بیماری در مراحل آغازین آن، در مقایسه با مرحله متاستاتیک بسیار مهم است [۲]. با این حال، تشخیص در اواخر بیماری یا تشخیص تاخیری اغلب منجر به PDAC شده و در این مرحله تقریباً ۸۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری تهاجمی و متاستاتیک هستند که درمان جراحی نیز بعنوان تنها راه درمانی بالقوه در دسترس خیلی مناسب نیست. از طرفی هیچ آزمایش غربالگری یا تست مولکولی یا روش تصویربرداری قابل اعتمادی برای تشخیص زودرس سرطان پانکراس در افراد بدون علامت وجود ندارد. چرا که محل آناتومیک عمیق آن تشخیص تومورهای کوچک محلی در طی معاینه معمول شکم را بعید می‌سازد [۳]. بر این اساس نیاز فوری تشخیص بالینی با شناسایی نشانگرهای زیستی که بتواند PDAC را در مراحل اولیه تشخیص دهد، اهمیت حیاتی دارد [٤]. در حال حاضر، به اندازه کافی تست‌های غربالگری حساس یا خاص برای تشخیص زودهنگام PDAC انجام می‌گیرد. گرچه از ابزارهای تصویربرداری معمولی(سی‌تی‌اسکن توموگرافی کامپیوتری، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، سونوگرافی آندوسکوپی و کلانژیو پانکراتوگرافی رتر وگراد آندوسکوپی)، استفاده می‌شود. اما نسبتاً پرهزینه، زمان‌بر، تهاجمی ودر عین حال در تشخیص ضایعات پیش بدخیمی اولیه حساس نیستند [٦ ،٥]. در مقابل، تعیین نشانگرهای زیستی سرم کم هزینه، حداقل تهاجم و ایده‌آل برای تشخیص زودهنگام می‌باشد. آنتی‌ژن کربوهیدرات CA19-9 سرم معمولاً به عنوان تومورمارکر (استاندارد طلایی) قابل اعتماد و حیاتی برای تشخیص زودرس بدخیمی‌های پانکراس و نظارت بر پیش آگهی PDAC بیان می‌شود [۷]. با این وجود این نشانگر توموری به دلیل عدم اطمینان از ارزش پیش‌بینی یک آزمایش مثبت نتوانسته نقش ثابتی در عملکرد بالینی به دست آورد. اگرچه یافتن سطح بالا CA19-9 منجر به تشخیص "بدخیمی احتمالی دستگاه گوارش فوقانی" می‌شود [۸]. چرا که این نشانگر منحصراً با فرآیندهای بدخیم مرتبط نیست و افزایش سطح گردش خون آن در طیف وسیعی از شرایط خوش‌خیم از جمله کلانژیت صعودی و پانکراتیت مزمن نیزگزارش شده است. هدف از این مطالعه تعیین، ارزش تشخیصی و تفسیر بالینی افزایش سطح سرمی نشانگر سرولوژیک CA19-9 در تشخیص زودرس سرطان پانکراس در بیماران مشکوک به اختلال پانکراس بود.

مواد و روش‌ها

در فاز اول مطالعه ابتدا با مراجعه به پایگاه داده‌های بخش آنکولوژی و پاتولوژی آزمایشگاه مرکز تشخیصی درمانی مهدیه شهر همـدان در بازه زمانی ۱۰ ساله(۱۳۹۹ تا۱۳۹۰) براساس معیار سن و جنس، پرونده گروه‌های مختلف بیماران مبتلا به مشکلات گوارشی با تشخیص کلینیکی شامل؛ (الف) وجود توده در عکس‌برداری اشعه ایکس شکمی، (ب) کلسینوز، پانکراتیت مزمن(التهاب خوش‌خیم پانکراس)، ضایعات توده‌ای مختلف در پانکراس و اتساع مجرای پانکراس در سونوگرافی، (ج) تغییرات پانکراتیت در کلانژیو پانکراتوگرافی رتروگراد اندوسکوپیک (ERCP)، (د) سونوگرافی اندوسکوپیک(EUS)، (ی) نتایج پاتولوژی نمونه‌های بیوپسی از توده‌های بدخیم بررسی و ثبت شد.

درفاز دوم مطالعه جهت تشخیص زودهنگام PADC از سایر بیماری‌های خوش‌خیم پانکراس، نتایج سنجش تومورمارکر CA19-9 در سرم بیماران براساس معیار سن و جنس بمدت یک سال(۱٤۰۰–۱۳۹۹) بررسی گردید. انتخاب بیماران مورد مطالعه براساس علائم بالینی شامل سوء هاضمه یا بی‌اشتهایی، کاهش وزن، حالت تهوع، درد شکم و پشت و زردی انسدادی بود. بیمارانی که از نظر بالینی به پانکراتیت حاد مشکوک بودند از بخش توصیفی مطالعه حذف شدند. در این مرحله ۱۵۰ نمونه سرمی در هردو جنس زن و مرد در سنین زیر و بالای ۵۰ سال شامل(۵۰ نمونه با PDAC در مراحل مختلف بیماری، ۵۰ نمونه

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

با شرایط خوش‌خیم بیماری(پانکراتیت مزمن) و ۵۰ نمونه سالم به عنوان گروه مرجع و کنترل) براساس سن/ جنس‌افراد، براساس سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس (Chemi Luminescencent immunoassay) و اندازه‌گیری غلظت نمونه‌ها به روش شمارش فوتون بررسی شدند. در تشخیص بیماری‌ها اساس سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس و کیت‌های تشخیصی آن "پرتاب نور طی واکنش‌های شیمیایی" با ویژگی‌هایی از جمله حجم اندک نمونه، افزایش سرعت واکنش و اتوماسیون حاکم بر مراحل انجام آزمون می‌باشد. لومینسانس انرژی را در واکنش شیمیایی بدون بالارفتن سطح انرژی هنگامیکه یک الکترون از سطح انرژی بالاتر به سطح پایین‌تر انرژی می‌رود، بصورت نور ساطع می‌کند. در این روش تفاوت تک‌تک فوتون های ساطع شده با حساسیت بالایی بوسیله دستگاه دیجیتال شمارش می‌شود.

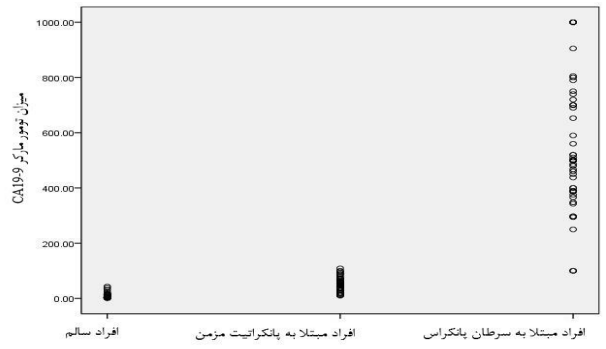
ابتدا نمونه‌های سرم بیماران با استفاده از سانتریفیوژ(اروم تجهیز گستر مدل T.24) بمدت ۱۰ دقیقه با سرعت 3500 rpm جدا شد.سپس سرم‌ها (براساس دستورالعمل استاندارد شرکت سازنده) دستگاه دیجیتال کمی‌لومینسانس یخچال‌دار اتوماتیک (Immulite 2000, Siemens آلمان) با کاهش سیگنال‌های زمینه‌ای و سوبسترای بسیار حساس آلکالین فسفاتاز با اختصاصیت، حساسیت تکرارپذیری بالا در تشخیص بیماریهای بدخیم از خوش‌خیم و سنجش ایمنی پرتاب نور طی واکنش‌های شیمیایی بر اساس مکانیسم تفاوت تراکم و تعداد اندک فوتون‌ها، تزریق شد. در نهایت با استفاده از کیت آزمایش CA19-9 (Fujirebio ، Siemens Immulite® GIM, Sweden Diagnostics CanAg) سفارش شرکت نیما پویش طب، نشان‌دهنده واکنشهای ایمونولوژیک آنتی‌ژن- آنتی‌بادی، پس از یک ساعت دریافت و نتایج از طریق مانیتور Immulite® 2000 متصل به دستگاه دریافت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS نسخه ۱۸ و آزمون رگرسیون و Tukey انجام شد. برای ارزیابی تمایز نشانگرهای زیستی و پیش‌بینی‌های ترکیبی از منحنی مشخص(Operating Characteristic Curves: ROC) استفاده شد.

ارزش تشخیصی مارکرها براساس سطح زیرمنحنی(Area Under the Curve: AUC) تایید شد. برای مقایسه بین منحنی AUC و ROC فواصل اطمینان ۹۵٪ =P-value CI در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در آنالیز آماری مقایسه میانگین‌ها(ANOVA) مشخص شد که ۳ گروه مورد نظر(گروه بیماران PDAC، گروه بیماران با شرایط خوش‌خیم(پانکراتیت مزمن و گروه کنترل)، از نظر میانگین کاملا با هم متفاوت بود(F=۲۳۱/۶۵۲،P<۰/۰۰۰۱). با استفاده از آزمون دنباله‌ای Tukey دو گروه افراد سالم با میانگین ۸/۰۳۱ و افراد مبتلا به پانکراتیت مزمن با میانگین ۴۹/۹۳۲ از نظر آماری با هم تفاوت چندانی نداشت (P=۰/۲۸۷).تفاوت گروه‌های بیمار خوش‌خیم و کنترل با گروه مبتلا به سرطان پانکراس با میانگین ۵۴۳/۱۶۴ معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱).

اما درگروه افراد مبتلا به پانکراتیت مزمن و گروه افراد سالم تفاوت معنی‌دار نبود (P>۰/۰۰۰۱). همچنین ۱۳ بیمار از ۵۰ بیمار(۲۶٪) مبتلا به پانکراتیت مزمن دارای سطح تومورمارکر CA 19-9 کمتر از ۳۶ واحد در میلی‌لیتر(بعنوان شاخص بیماری پانکراس) بودند. ۴ بیمار از ۵۰ (۸٪) بیمار دارای مقادیر بالا (حدود ۱۰۰ واحد) بودند و در دسته سرطان بدخیم پانکراس قرار گرفت، همچنین تعداد ۲ بیمار (۱٪) دارای میزان تومورمارکر CA 19-9 پایین و در سطح پانکراتیت مزمن بودند(شکل ۱).



شکل ۱- پراکندگی افراد سالم، مبتلا به پانکراتیت مزمن و مبتلابه سرطان پانکراس بر اساس میزان تومورمارکر CA19-9

Figure 1- Distribution of healthy people, people with chronic pancreatitis and people with pancreatic cancer based on the level of tumor marker CA19-9

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

نتایج بررسی رگرسیون خطی نشان‌دهنده رابطه معنی‌داری بین افزایش سن و افزایش تومورمارکر CA19-9 با ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر بود(۹۰٪ بیماران بیش از ۵۰ سال داشتند)، (r=۰/۶۴۵، n=۱۵۰، P=۰/۰۰۰۱). برعکس دراغلب افراد بررسی شده در سنین کمتر از ۵۰ سال، میزان تومورمارکر CA19-9 زیر ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر بود(جدول ۱ و شکل ۲).

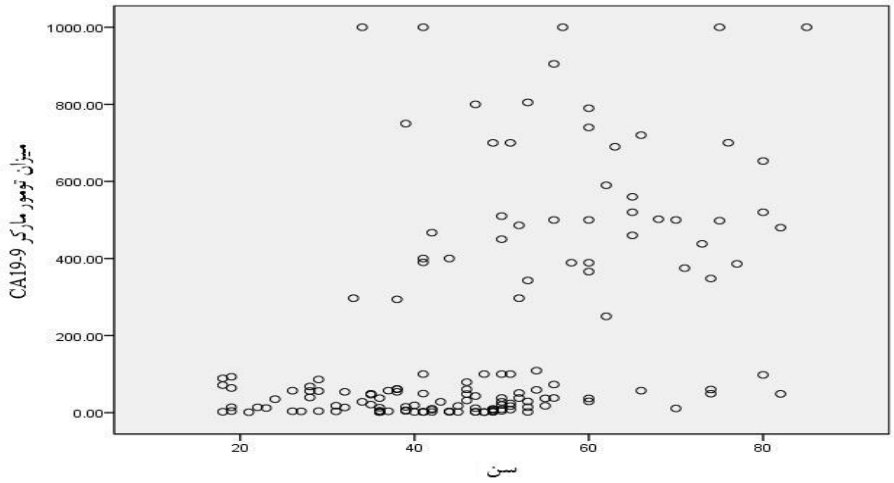
جدول ۱- رابطه بین سن و میزان تومور مارکر CA19-9

Table 1- Relationship between age and tumor marker CA19-9

متغیرهای پیش‌بینی	B	SE	Beta	T	P
مقدار ثابت	-۱۹۸/۷۷۱	٦٥/٦٥٧		-۳/۰۲۷	**۰/۰۰۳
سن	۸/٤۱۰	۱/۳۱٦	۰/٤٦٥	٦/۳۹۲	**۰/۰۰۰۱
میزان پیش‌بینی تومورمارکر به وسیله سن		R=۰/٤٦٥		R^2=۰/۲۱٦	ADJ. R^2=۰/۲۱۱

CA19-9 = Age۱۹۸/۸+۷۷۱/۴۱۰ ،(r=۰/۶۴۵، n=۱۵۰، P=۰/۰۰۰)

ستونB، میانگین و ستونStd. Error، انحراف معیار برآوردگرهای هر یک از ضرایب رگرسیونی، Beta شیب استاندارد شده از رگرسیون و ستون‌های T و Sig نیز فرض ضرایب با توجه به مقدار آنها (۰/۰۰۰۱) و رابطه معنی‌داری رگرسیون بین متغیر سن و میزان تومورمارکر CA19-9. میزان$ADJ.R^2$= ۰/۲۱۱ نشان‌دهنده پیش‌بینی متغیر سن و میزان تومور مارکر CA19-9.



شکل ۲- پراکندگی افراد با سنین مختلف بر اساس میزان تومور مارکر CA19-9

Figure 2- Distribution of people with different ages based on the amount of tumor marker CA19-9

نتایج بررسی جنسیت افراد نشان‌دهنده رابطه معنی‌دار ضعیفی بین افزایش سطح تومورمارکر CA19-9 در مردان نسبت به زنان بود(r=۰/۱۶۶، n=۱۵۰، P=۰/۰۴۲). گرچه بطور کلی تعداد افراد مذکر دارای میزان تومورمارکر CA19-9 بالا، بیشتر بود و مشخص شد که ۳۰ نفر از ۵۰ نفر بیمار مبتلا به سرطان پانکراس مذکر (٦۰٪) بودند (جدول ۲ و شکل ۳).

ستونB، میانگین و ستون Std. Error، انحراف معیار برآوردگرهای هر یک از ضرایب رگرسیونی، Beta شیب خط حاصل از رگرسیون و ستون‌های T و Sig فرض ضرایب با توجه به مقدار آنها (۰/۰۰۰۱) و رابطه معنی‌داری رگرسیون بین متغیر جنسیت و میزان تومورمارکر CA19-9. میزان ADJ. R^2= 0.021 نشان می‌دهد متغیر جنسیت به میزان تومور مارکر CA19-9. فرمول CA19-9=Gender۱۵۵/۹۲+۸۹٤/٦۷۰ پیش‌بینی مقدار CA19-9 در مردان و زنان می‌باشد.

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

جدول ۲ – بررسی رگرسیون خطی بین جنسیت و میزان تومور مارکر CA19-9

Table 2- Linear regression analysis between gender and tumor marker CA19-9

متغیرهای پیش‌بینی	B	SE	Beta	T	P
مقدار ثابت	۱۵۵/۸۹۴	۳۱/۳۴۹		۴/۹۷۳	**۰/۰۰۰
جنسیت	۹۲/۶۷۰	۴۵/۲۴۹	۰/۱۶۶	۰/۰۴۸	*۰/۰۴۲
میزان پیش بینی تومورمارکر به وسیله جنسیت	R = ۰ /۱۶۶	R^2=۰/۰۲۸		ADJ. R^2= /۰۲۱	

CA19-9= Gender۱۵۵/۹۲+۸۹۴/۶۷۰ ،(r=۰/۱۶۶، n=۱۵۰، P=۰/۰۴۲)



شکل ۳ – پراکندگی افراد مذکر و مؤنث بر اساس میزان تومورمارکر CA19-9

Figure 3 - Distribution of male and female subjects according to the amount of CA19-9 tumor marker

نتایج حاصل از منحنی ROC نشان داد که تومور مارکر CA19-9 در زمینه شناسایی افراد دارای سرطان پانکراس، افراد دارای التهاب مزمن پانکراس و افراد کاملاً سالم بسیار مناسب عمل می‌کند. هرچه این عدد به ۱ نزدیکتر بود، تست در زمینه شناسایی افراد سالم و افراد دارای التهاب مزمن پانکراس مناسب‌تر و استفاده از روش آزمایش نسبت به انتخاب بیماران از روی علایم بالینی بهتر بود. سطح زیر منحنی ROC، جهت تعیین قدرت تشخیص تست مورد نظر بین گروه کنترل و گروه پانکراتیت مزمن ۰/۹۶۵ (P-value<۰/۰۰۰۱) بود. همچنین در مقایسه گروه پانکراتیت مزمن و گروه سرطان پانکراس مقدار AUC را ۰/۹۹۸ (P-value<۰/۰۰۰۱) گزارش شد. بعلاوه نقاط برش (Cutoff) بین گروه کنترل و گروه پانکراتیت مزمن با میزان تومومارکر CA19-9 برابر با ۱۷/۸۵ واحد با حساسیت و ویژگی ۹۲٪ درنقطه بسیار مناسبی برای شناسایی افراد سالم از افراد دارای التهاب مزمن پانکراس بود. همچنین نقطه برش ۳۶ واحد با حساسیت ۷۲٪ و ویژگی ۹۶٪ نقطه برش مناسبی بعنوان نقطه حساس این تست در تمایز افراد سالم و افراد مبتلا به التهاب مزمن پانکراس بود (داده‌ها درمنحنی نشان داده نشده). در ارزیابی بیماران دارای التهاب مزمن پانکراس و سرطان بدخیم پانکراس نقطه برش ۹۹ واحد با حساسیت و ویژگی حدود ۱۰۰٪ بسیار مناسب عمل کرد و به خوبی این بیماران را از هم تفکیک نمود. همچنین در تمایز این بیماران از هم نقطه برش ۳۶ واحد علاوه بر حساسیت ۱۰۰٪،

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

متاسفانه دارای ویژگی ۲۶٪ بود که نشان‌دهنده قدرت ۲۶٪ در منفی‌شدن کاذب نتیجه آزمایش در افراد مبتلا به پانکراتیت مزمن است (داده‌ها درمنحنی نشان داده نشده). مقایسه بین گروه کنترل و گروه سرطان پانکراس به دلیل فاصله زیاد اعداد مرتبط با تومورمارکر CA19-9 دارای مقدار AUC برابر، نشان‌دهنده تمایز عالی این دو گروه بیمار از یکدیگر بود. بر این اساس در نقطه برش ۷۱/۵۵ واحد با حساسیت و ویژگی ۱۰۰ در شناسایی افراد سالم از افراد دارای سرطان پانکراس مناسب بود(داده‌ها در منحنی نشان داده نشده).

بحث

تحقیقات مرتبط با PDAC نشان می‌دهد تشخیص زود هنگام سرطان پانکراس بسیار مهم است زیرا حدود یک دهه طول می‌کشد تا تومور اولیه توانایی متاستاتیک را به دست آورد [۹]. بیان یک تومورمارکر از ابتدای بیماری تا ظهور علائم کلینیکی تحت تاثیر فاکتورهایی نظیر جنسیت و سن بیمار متفاوت است. CA19-9 تنها تومورمارکر تأیید شده توسط FDA ، برای نظارت و مدیریت بیماری PDAC است. علیرغم اینکه CA19-9 در سرطان‌های غیر پانکراس و چندین بیماری خوش‌خیم نیز افزایش می‌یابد و بررسی۱۰٪ از جمعیت از نظر ژنتیکی منفی است؛ اما در باقی موارد با در نظر گرفتن فاکتور سن و جنس، نشانگر سرمی CA19-9 در تشخیص مراحل اولیه PDAC بیماری سبب تمایز افراد سالم، مبتلا به پانکراتیت مزمن و سرطان پانکراس می‌شود [۱۰]. استفاده از تومورمارکر CA19-9 در تشخیص بیماران مبتلا به PDAC بویژه در مراحل اولیه بیماری بهتر است [۱۱]. براین اساس مطالعات اعتبارسنجی مستقل، تجزیه و تحلیل نمونه‌ها در مراکز مختلف تشخیصی و بررسی اینکه آیا هر نشانگر زیستی توانایی تکمیل پیش آگهی و نظارت بر درمان PDAC دارد، قبل از انجام مراحل درمان بالینی ضروری است.

از روش ایمونواسی کمی‌لومینسانس با عملکرد تحلیلی مناسب روی مجموعه‌ای از سرم بیماران برای اعتبار سنجی تومور مارکر CA19-9 همراه با فاکتور مهم سن و جنس در تشخیص زود هنگام و اولیه PDAC از وضعیت خوش‌خیم استفاده شد، بعلاوه از CA19-9 به دلیل ویژگی بالا (۹۵٪) برای تشخیص و پیگیری نئوپلاسم موسینوس پاپیلاری داخل مجاری (Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm: IPMN) استفاده شده است [۱۲]. همسو با نتایج مطالعه ما Honda و همکاران در مرکز تحقیقات آینده‌نگری سرطان و تغذیه اروپا (EPIC)، تایید تشخیص زود هنگام PDAC با ایزوفرم CA19-9 را در نمونه‌های پلاسما تا ۱۸ ماه پیشتر از نشان دادن علائم کلینیکی بیماران ارزیابی کردند [۱۳]. در مطالعه Jenkinson و همکاران در انگلستان نیز حداکثر ۲ سال قبل از PDAC تشخیص زودرس و اولیه را با استفاده از تومورمارکر CA19-9 گزارش کردند [۱۴]. O'Brien و همکاران نشان دادند، تومورمارکر CA19-9، در پیش تشخیصی PDAC با ۹۵ درصد اختصاصیت (SP) و ۶۸ درصد حساسیت (SN) از ۱ سال تا ۲ سال قبل از PDAC موثر است [۱۵]. همچنین در مطالعه Lee و همکاران همسو با مطالعه حاضر، کاربرد گسترده CA 19-9 را بعنوان یک هدف بالقوه در تحقیقات و تشخیص زود هنگام PDAC و ارزیابی مدیریت بیماری نسبت به محدودیت‌های تومورمارکرهای دیگر نشان داده شد [۱۰]. در مطالعه Kim و همکاران نیز تاکید شد تومورمارکر CA19-9 نسبت به سایر نشانگرهای زیستی دیگر پیش آگهی بهتری درتشخیص PDAC دارد. بعلاوه میزان آن بعنوان یک شاخص موثر برای تعیین میزان جراحی لازم و نیاز به درمان کمکی باشد [۱۶]. در مطالعه‌ای Ballehaninna و همکاران نشان دادند CA19-9 گسترده‌ترین تومورمارکر سرمی مورد مطالعه و معتبر برای تشخیص سرطان پانکراس در بیماران علامت‌دار است و سطوح سرمی CA19-9 می‌تواند اطلاعات مهمی در رابطه با پیش آگهی، بقای کلی و پاسخ به شیمی‌درمانی و همچنین پیش‌بینی عود بیماری بعد از عمل جراحی ارائه دهد. گرچه ممکن است در چندین بیماری خوش‌خیم و بدخیم تاحدی بیان غیراختصاصی‌آن، نتایج منفی کاذب در ژنوتیپ منفی لوئیس و

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

افزایش نتایج مثبت کاذب، کاربرد سطوح CA19-9 سرم را درمدیریت سرطان پانکراس محدود نماید [۱۷]. Zhou و همکاران، همچنین Rychlíková و همکاران نیز با افزودن داده‌های اپیدمیولوژیک و بالینی، ارتباط افزایش زودرس و اولیه CA19-9تا ۲ سال قبل از بروز علائم PDAC را نشان دادند [۱۹، ۱۸]. با وجود اینکه تعدادی از بیماران مبتلا به التهاب مزمن پانکراس دارای میزان تومور مارکر بالاتر از حد طبیعی(۳٦ واحد در میلی‌لیتر) و حتی تا حدود ۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر بودند، نشان‌دهنده عملکرد مناسب آزمایش بود و تأیید می‌کند که تومورمارکر CA19-9 به تنهایی عامل مهمی در زمینه شناسایی افراد دارای سرطان پانکراس است. بطور کلی نتایج ما نشان داد که استفاده از روش سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری‌های پانکراس با استفاده از شاخص CA19-9 بسیار کمک‌کننده و درحد استاندارد بالاعمل می‌نماید. گرچه درآزمایشات مربوط به ارزیابی تومومارکر CA19-9 در شناسایی افراد سالم و بیمار از نظر بیماری‌های پانکراس، نباید به نقطه برش ۳٦ واحد اکتفا کرد و لازم است، دیگر علایم بالینی و آزمایشات را مد نظر قرارداد تا تشخیص مناسبی در زمینه درمان بیمار انجام گیرد.

در مطالعه حاضر، سطح سرمی CA19-9، با توجه به فاکتور جنس و سن در در مراحل اولیه بیماران PDAC در مقایسه با افراد سالم یا شرایط خوش‌خیم بطور قابل توجهی افزایش یافت. در بررسی ما عملکرد بدست‌آمده از تومورمارکر CA19-9 در نمونه‌های آزمایش شده در پیش تشخیصی مفید بود و از آنجایی که به نظر نمی‌رسد تجزیه و تحلیل بیماری‌های همراه هیچ تاثیری بر سطوح نشانگرهای زیستی نداشته باشد، تفاوت در مقادیر آنها می تواند بطور بالقوه ناشی از منشاء جغرافیایی یا نشانه‌های محیطی باشد که باید در آینده بررسی شوند. همچنین بطور بالقوه تفاوت در تعداد نمونه‌ها از گروه‌های مختلف باید در تحلیل نتایج مطالعه حاضر توجه شود. گرچه مطالعات اعتبارسنجی مستقل، با استفاده از نمونه‌های جمع‌آوری‌شده و تجزیه و تحلیل‌شده در مراکز متعدد با استفاده بالینی از پانل‌های دیگر تومور مارکر ضروری است. چنین مطالعاتی و بررسی اینکه آیا نشانگرهای زیستی دیگر توانایی تکمیل CA19-9 را در پیش آگهی یا نظارت درمانی PDAC دارند یا خیر، تمرکز اصلی تحقیقات آینده باید باشد.نتایج بررسی ها نشان می‌دهد CA19-9 بعنوان تومور مارکر استاندارد فعلی برای تشخیص سرطان پانکراس عملکرد قابل توجهی از نشانگرهای زیستی دیگر به تنهایی دارد. گرچه افزودن برخی نشانگرهای زیستی دیگر برای ایجاد یک پانل چند تومور مارکری با CA19-9 ممکن است منجر به بهبود کارایی در مقایسه با CA19-9 به تنهایی باشد. با این‌حال، نتایج ما شواهد بیشتری از کاربرد این تومورمارکر سرمی و مقادیر مکمل آن (فاکتور سن و جنس) را بعنوان پانلی در تشخیص زودهنگام PDAC ارائه می‌کند.همچنین فاکتور دیگر در تشخیص زودرس بیماریهای مرتبط با بدخیمی پانکراس (مانند بیماری زمینه‌ای متابولیک دیابت) یکی از اقدامات موثر افزایش خود آگاهی و سواد سلامت در بررسی‌های دوره‌ای است [۲۰،۲۱،۲۲]. در این مطالعه، ما داده‌ها را بر اساس گروه‌های بیمار متمایز با گروه کنترل بیمار و فاکتور سن و جنس جدا کردیم تا توانایی نشانگرهای زیستی CA19-9 برای تشخیص PDAC واضح شود. گرچه توسعه و بکارگیری چندین فناوری غربالگری با توان عملیاتی بالا این امکان را فراهم می‌کند که تعداد زیادی از داده‌ها ازجمله ژنومیک، اپی‌ژنومیکس، ترانس کریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیک نیز بعنوان شاخص‌های تشخیصی یا پیش آگهی ترکیب شوند. با این‌حال، برای استفاده از چنین پانل‌هایی بعنوان یک سنجش شاخص چند متغیره تشخیصی آزمایشگاهی، توسعه مطالعات اعتبارسنجی مستقل در مقیاس بزرگ مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

سنجش ایمنی کمی‌لومینسانس یک عملکرد تحلیلی مناسب را در ارزیابی تومورمارکر سرمی CA19-9 برای تشخیص زود هنگام PDAC نشان می‌دهد. شناسایی تومورمارکر CA19-9 در این مطالعه اعتبار بالینی بیشتری را برای تعیین نقش آن در تشخیص زود هنگام سرطان پانکراس تضمین و می‌تواند به مداخله زودتر درمانی و نتایج بهتر ارزیابی بیمار منجر شود. تجزیه و تحلیل ما نشان داد که سرم CA19-9 همرا با فاکتور سن و جنس در تشخیص زود هنگام PDAC موثر است. در واقع، ما دریافتیم

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

" CA19-9استاندارد طلایی" برای تشخیص پانکراس است. گرچه مقدار قابل توجهی از تنوع بین مطالعات و گزارشات وجود دارد؛ ولی مقادیر حساسیت و ویژگی CA19-9 مطابق با نتایج فعلی است. همچنین در بخش توصیفی این‌مطالعه، نشان داده شد که کارایی تومورمارکر CA19-9 برای تشخیص PDAC، به گروه مرجع مورد نظر بستگی دارد و علی‌رغم تایید FDA برای تومورمارکر CA19-9، لازم است بیشتر اوقات برای حمایت از تشخیص در مراحل ابندایی از تصویربرداری مناسب و یا بیوپسی استفاده شود. بنابراین، نقش CA19-9 در تشخیص زودرس PDAC با یک پانل کامل‌تر می‌تواند به اندازه کافی نقص‌های ذاتی این تومورمارکر را کنترل کند.

تشکر و قدردانی

داده‌های این مقاله مربوط به پایان‌نامه دکتری عمومی گروه علوم‌پایه و پاتوبیولوژی، بخش ایمنی‌شناسی دانشکده دامپزشکی با شناسه اخلاق پژوهشی IR.RAZI.REC.1400.052 مصوب دانشگاه رازی و تایید شده در وبگاه سامانه ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی به آدرس http: //ethics .research. ac.ir/IRRAZI.REC.1400.052 می‌باشد. نویسندگان از تمام همکاران آزمایشگاهی مساعدت کننده در پژوهش کمال سپاسگزاری را دارند.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ تضاد منافع احتمالی ندارند و مسئولیت مطالب صرفا بر عهده نویسندگان می‌باشد.

References

1- Siri FH, Salehiniya H. Pancreatic cancer in Iran: an epidemiological review. Journal of Gastrointestinal Cancer 2020; 51(2):418-24.

2- Turpin A, Neuzillet C, Colle E, Dusetti N, Nicolle R, Cros J, et al. Therapeutic advances in metastatic pancreatic cancer: A focus on targeted therapies. Therapeutic Advances in Medical Oncology 2022; 14:1-27. Doi: doi. org/ 10. 1177/ 17588359221118019.

3- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World Journal of Gastroenterology 2018; 24(43):4846-61.

4- McGuigan AJ, Coleman HG, McCain RS, Kelly PJ, Johnston DI, Taylor MA. Immune cell infiltrates as prognostic biomarkers in pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. The Journal of Pathology: Clinical Research 2021; 7(2):99-112.

5- Pekgöz, M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. World Journal of Gastroenterology 2019; 25(29):4019-42.

6- Mukherjee S, Patra A, Khasawneh H, Korfiatis P, Rajamohan N, Suman G. Radiomics-based machine-learning models can detect pancreatic cancer on prediagnostic computed tomography scans at a substantial lead time before clinical diagnosis. Gastroenterology 2022; 163(5):1435-46.

7- Resovi A, Bani MR, Porcu L, Anastasia A, Minoli L, Allavena P, et al. Soluble stroma-related biomarkers of pancreatic cancer. EMBO Molecular Medicine 2018; 10(8):e8741. Doi: doi.org/10.15252/emmm.201708741

8- Fahrmann JF, Schmidt CM, Mao X, Irajizad E, Loftus M, Zhang J, et al. Lead-time trajectory of CA19-9 as an anchor marker for pancreatic cancer early detection. Gastroenterology 2021; 160(4):1373-83.

9- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. Serum CA 19-9 as a biomarker for pancreatic cancer—a comprehensive review. Indian Journal of Surgical Oncology 2011; 2:88-100.

10- Lee T, Teng TZ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9—Tumor marker: Past, present, and future. World Journal of Gastrointestinal Surgery 2020; 12(12):468-90.

11- Feng M, Zhu J, Liang L, Zeng N, Wu Y, Wan C, et al. Diagnostic value of tumor markers for lung adenocarcinoma-associated malignant pleural effusion: A validation study and meta-analysis. International Journal of Clinical Oncology 2017; 22:283-90.

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.

12- Ardeshna DR, Rangwani S, Cao T, Pawlik TM, Stanich PP, Krishna SG. Intraductal papillary mucinous neoplasms in hereditary cancer syndromes. Biomedicines 2022; 10(7):1475. Doi: doi.org/10.3390/biomedicines10071475.
13- Honda K. Risk stratification of pancreatic cancer by a blood test for apolipoprotein A_2-isoforms. Cancer Biomarkers 2022; 33(4):503-12.
14- Jenkinson C, Earl J, Ghaneh P, Halloran C, Carrato A, Greenhalf W, et al. Biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology 2015; 9(3):305-15.
15- O'Brien DP, Sandanayake NS, Jenkinson C, Gentry-Maharaj A, Apostolidou S, Fourkala EO, et al. Serum CA19-9 is significantly upregulated up to 2 years before diagnosis with pancreatic cancer: Implications for early disease detectionearly detection of pancreatic cancer. Clinical Cancer Research 2015; 21(3):622-31.
16- Kim M, Kim H, Han Y, Sohn H, Kang JS, Kwon W, et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) in gallbladder cancer; 65 IU/ml of CA 19-9 is the new cut-off value for prognosis. Cancers 2021; 13(5):1089-1112.
17- Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. Journal of Gastrointestinal Oncology 2012; 3(2):105-119.
18- Zhou G, Liu X, Wang X, Jin D, Chen Y, Li G, et al. Combination of preoperative CEA and CA19-9 improves prediction outcomes in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma: Results from a large follow-up cohort. OncoTargets and Therapy 2017; 10:1199-1206.
19- Rychlíková J, Vecka M, Jáchymová M, Macášek J, Hrabák P, Zeman M, et al. Osteopontin as a discriminating marker for pancreatic cancer and chronic pancreatitis. Cancer Biomarkers 2016; 17(1):55-65.
20- Ravanbakhsh M, Bahadorimonfared A, Hatami H. Evaluation of factors related to body mass index of diabetic patients referred to Haft-e-Tir martyrs comprehensive health service center in Firoozkooh city during 2016-2019. Journal of Health in the Field 2022; 9(4):49-54 (In persian).
21 -Mohammadi NK, Zali A, Zeinivand M, Rezaei Z, Teymouri M, Karimy MJ, et al. Scoping review of literacy and health status in Iran, and their link in local researches: successes, challenges, and the way ahead. Journal of Health in the Field 2021; 9(3):45-55 (In persian).
22- Shamsi M, Soltani R, Moradi A. Designing self-efficacy scale for preventive behaviors against Covid-19. Journal of Health in the Field 2022; 10(4):63-73 (In persian).

این کار از مجوز Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0) تبعیت می‌کند.