Iranian Journal of Breast Diseases. 2021; 14(2):16-25.

Original Article

Assessment of Serum Cystatin C Levels in Women with Breast Cancer Compared to the Control Group

Esmaeili F[1], Pouresmaeil V[2,3*], Amirabadi A[4]

[1]Mashhad Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[2]Department of Biochemistry, Mashhad Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[3]Innovative Medical Research Center, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[4]Department of Oncology, Mashhad Medical Sciences, Mashhad, Iran

Receive: 23/2/2021
Accepted: 30/6/2021

[*]**Corresponding Author:**
v.pouresmaeil@mshdiau.ac.ir

Ethics Approval:
IR.MSHDIAU.REC.1398.193

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer in Iranian women, detected in 70% of cases when the disease has reached an advanced stage. The discovery of new diagnostic biomarkers is essential for the early detection of the disease. Cystatin C is a member of the cystatin family and a non-glycosylated, cysteine protease inhibitor that is also used as a functional marker of the kidney.
To evaluate the serum cystatin C level in women with breast cancer compared with a control group and to verify this in the pathophysiological data of the patients.

Methods: This study was carried out on 88 women (44 patients with breast cancer and 44 healthy controls) referred to Reza radiotherapy and oncology center, Mashhad, Iran, in 2020. After recording demographic information and clinical studies, the serum cystatin C level was measured using an ELISA kit, and the data were analyzed with SPSS version 22.

Results: The mean age of healthy controls was 48.48 years and patients 52.32 years. The patients had a mean BMI of 29.52 m^2/kg, while the mean BMI for the controls was 24.37 m^2/kg. Our results showed that the mean serum cystatin C level (ng/ml) in breast cancer patients was 0.555±0.413 versus 0.258±0.291 in the control group ($P<0.001$). Serum cystatin C levels was correlated with cancer stage ($P = 0.029$), tumor size ($P = 0.002$), tumor grade ($P = 0.001$). In the analysis by BMI, serum cystatin C level was significantly higher for both BMI>25 ($P < 0.001$) and BMI≤25 ($P = 0.017$) in breast cancer patients compared with the controls. Cystatin C also increases significantly in patients over 50 years ($P < 0.001$). No significant association was found between serum cystatin C level and lymph node involvement, estrogen receptor, progesterone receptor, or HER2. In the study of the ROC curve, sensitivity was equal to 65.9%, specificity 86.4%, positive predictive value 82.8% and negative predictive value 71.6%.

Conclusion: Cystatin C plays an important role in the pathophysiology of breast cancer and can be used as a diagnostic biomarker.

Keywords: Cystatin C, Breast Cancer, Staging, Grade, Tumor

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-09]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۴۰۰؛ ۱۴(۲): ۱۶-۲۵

مقاله پژوهشی

بررسی سطح سرمی سیستاتین C در زنان مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد

فاطمه اسماعیلی[۱]، وحید پوراسماعیل[۲و۳*]، امیر امیرآبادی[۴]

[۱]دانشجوی دکتری عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، ایران
[۲]گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، ایران
[۳]مرکز تحقیقات نوآوری پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، ایران
[۴]گروه رادیوتراپی و انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

تاریخ ارسال: ۱۳۹۹/۱۲/۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۹

* نویسنده مسئول:
v.pouresmaeil@mshdiau.ac.ir

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در بین زنان ایرانی محسوب می‌گردد که در ۷۰٪ از موارد هنگامی کشف می‌شود که بیماری به مرحله پیشرفته رسیده است. کشف بیومارکرهای تشخیصی جدید، امری ضروری است. سیستاتین C از خانواده سیستاتین‌ها و یک پروتئین مهارکننده سیستئین پروتئاز و غیرگلیکوزیدی بوده که به عنوان یک مارکر عملکردی کلیه نیز به‌کار می‌رود. هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی سیستاتین C در سرم خون زنان مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد و مقایسه آن در یافته‌های فیزیوپاتولوژی بیماران می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه بر روی ۸۸ زن (۴۴ نفر مبتلا به سرطان پستان و ۴۴ نفر سالم) که به مرکز رادیوتراپی و انکولوژی رضا مشهد در سال ۱۳۹۸ مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. پس از ثبت اطلاعات دموگرافیک و بالینی، سطح سرمی سیستاتین C به روش الایزا اندازه‌گیری شد و توسط نرم‌افزار SPSS.V22 تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سن افراد سالم ۴۸/۴۸ سال و بیماران ۵۲/۳۲ سال و میانگین BMI افراد سالم ۲۴/۳۷ و بیماران ۲۹/۵۲ به‌دست آمد (p<۰/۰۰۱). نتایج ما نشان داد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C (ng/ml) در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۰/۴۱۳±۰/۵۵۵) و در گروه شاهد (۰/۰±۲۵۸/۲۹۱) به‌دست آمد، (p<۰/۰۰۱). همچنین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران با اندازه تومور (p=۰/۰۰۲)، استیج (p=۰/۰۲۹) و گرید (p=۰/۰۰۱) در ارتباط بوده و این میانگین در هر دو گروه BMI بالای ۲۵ (p<۰/۰۰۱) و زیر ۲۵ (p=۰/۰۱۷) به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود. همچنین سیستاتین C در بیماران بالای ۵۰ سال به طرز معناداری افزایش نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱). از بین پارامترهای بالینی، درگیری گره‌های لنفاوی (p=۰/۴۲۱)، گیرنده استروژن (p=۰/۴۴۹)، گیرنده پروژسترون (p=۰/۲) و HER2 (p=۰/۷۸۳)، تأثیر معنی‌داری بر سطح سرمی سیستاتین C نشان نداد. در بررسی منحنی راک حساسیت برابر با ۶۵/۹٪ و ویژگی برابر با ۸۶/۴٪ و ارزش اخباری مثبت برابر با ۸۲/۸٪ و ارزش اخباری منفی برابر با ۷۱/۶٪ به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: سیستاتین C نقش مهمی در فیزیوپاتولوژی سرطان پستان دارد که می‌تواند به عنوان یک بیومارکر تشخیصی مورد استفاده قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: سیستاتین C، سرطان پستان، استیج، گرید، تومور

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در زنان و جزء سه سرطان شایع در جهان می‌باشد (۱). سرطان پستان، به صورت تغییرات رشد خارج از کنترل سلول‌ها در بافت پستان تعریف می‌شود که این رشد غیرطبیعی، در غدد تولیدکننده شیر (لوبول‌ها) یا در مجاری که لوبول‌ها را به نوک پستان مرتبط می‌سازند (داکت)، ایجاد می‌گردد. این بیماری هتروژن که عمدتاً به استخوان متاستاز می‌دهد، تحت تاثیر مکانیزم‌های مولکولی و سلولی مختلفی بروز می‌کند که تا حدودی ناشناخته باقی مانده‌اند.

کشف بیومارکرهای جدید تبدیل به جنبه مهمی از تحقیقات سرطان شده است که به وسیله آن‌ها پزشکان قادر به تعیین وجود و میزان بیماری و پیش‌بینی خطر عود و مرگ و همچنین اثربخشی درمان می‌باشند. یکی از این بیومارکرهای مهم که به تازگی نقش‌های متناقضی برای آن در ارتباط با سرطان در نظر گرفته‌اند سیستاتین C می‌باشد.

یک عیب بزرگ بیومارکرهای توموری، نیاز به تهیه نمونه‌های بافت تومور با بیوپسی یا جراحی است. از این رو، بیومارکرهایی که از نمونه‌هایی از قبیل خون، بزاق یا ادرار به دست می‌آید، بسیار مطلوب هستند، زیرا آن‌ها به راحتی قابل دسترس بوده و امکان ارزیابی پیوسته آن‌ها برای نظارت بر پیشرفت بیماری و اثربخشی درمان را فراهم می‌کنند (۲).

سیستاتین C یک پروتئین غیرگلیکوزیله و ترشحی از خانواده سیستاتین‌ها (یک خانواده بزرگ از مهارکننده‌های سیستین پروتئیناز) است که از ۱۲۰ اسید آمینه تشکیل شده و دارای وزن مولکولی ۱۳۲۶۰ دالتون می‌باشد. در انسان، سیستاتین C سرمی به طور پیوسته توسط تمام سلول‌های هسته‌دار تولید می‌شود و در افراد سالم مستقل از سن، توده عضلانی یا شاخص توده بدنی می‌باشد (۳). بیان غیرمعمول سیستاتین C نقش مهمی در بررسی تهاجم و متاستاز در تومورها ایفا می‌کند؛ اما همچنان نقش آن در تومورزایی نامشخص است، چرا که مطالعات انجام شده نشان از وجود هر دو نوع نقش سرکوب‌کننده و تقویت‌کننده بر تومورزایی برای سیستاتین C دارند. در واقع، مطالعات نشان دادند که در بسیاری از تومورهای بدخیم، بیان سیستاتین C غیرعادی است (۴- ۷). میزان غلظت سرمی سیستاتین C در بالغین و کودکان بالای یک سال، یکسان است (تقریباً mg/l ۵/۵-۰/۱) (۸). هدف مطالعه حاضر بررسی سطح سرمی سیستاتین C در سرم خون زنان مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد و نیز مقایسه آن در یافته‌های فیزیوپاتولوزی بیماران می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی می‌باشد؛ که بر روی نمونه‌های زنان مبتلا به سرطان پستان و زنان سالم به عنوان کنترل در سال ۱۳۹۸ انجام گرفت. این تحقیق در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد با کد اخلاق IR.MSHDIAU.REC. ۱۳۹۸/۱۹۳ به تصویب رسیده است.

با توجه به معیارهای خروج از مطالعه که برای بیماران شامل وجود سرطان دیگری به جز سرطان پستان، بیماران با سابقه درمان‌های ضد سرطانی، وجود متاستاز به استخوان، ابتلای فرد به یکی از بیماری‌های ذیل به‌صورت همزمان با سرطان پستان؛ دیابت، فشار خون کنترل نشده، نارسایی کلیوی و تخمدان پلی‌کیستیک و برای گروه شاهد از بین افراد سالم داوطلب مراجعه‌کننده به مرکز درمانی که غالبا جهت چکاپ آمده بودند و در آزمایش‌ها و تصاویر بافتی فاقد هرگونه ناهنجاری و هرگونه سابقه خانوادگی از هر نوع سرطان بودند، انتخاب شدند.

سپس ۵ سی‌سی نمونه خون از ۴۴ فرد سالم داوطلب مراجعه‌کننده به مرکز تخصصی رادیوتراپی و انکولوژی رضا مشهد به‌دست آمد. همچنین نمونه‌های خون از ۴۴ بیمار زن در همین مرکز که ابتلای آن‌ها به سرطان پستان و درجه‌بندی تومور در آن‌ها با آزمایش‌های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک مورد بررسی و تائید قرار گرفته بود، در بازه‌های زمانی مختلف از جمله در تشخیص اولیه و در مرحله‌ای که فرد شیمی‌درمانی نشده و فقط تحت بیوپسی قرار گرفته باشد، به‌دست آمد. همه شرکت‌کنندگان در این مطالعه فرم رضایت آگاهانه کتبی را امضا کردند. اطلاعات دموگرافیک و برخی یافته‌های پاتولوژیک بیماران از پرونده آن‌ها استخراج شد.

در بازبینی اسلایدهای پاتولوژی، اندازه تومور به‌وسیله بررسی میکروسکوپی در بیشترین قطر تومور بر حسب میلی‌متر محاسبه شد. همچنین سرعت رشد سلول‌های توموری جهت تعیین درجه یا گرید سرطان، در زیر

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

میکروسکوپ بررسی شد. بعد از نیم ساعت انکوبه شدن خون‌ها در دمای محیط، در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس با کمک سمپلر نمونه‌های سرم در آلیکوت‌های یک میلی‌لیتری در لوله‌های پلی‌پروپیلنی درپوش‌دار مخصوص جمع‌آوری شدند و در دمای منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. بر روی نمونه‌های سرم الایزای ساندویچ انجام گرفت تا سطوح سیستاتین C مورد ارزیابی قرار گیرد.

آنتی‌بادی پلی کلونال انسانی برای سیستاتین C در کف چاهک‌های پلیت کیت الایزا از کمپانی زلبیو[1] با کد ZB-OEH44719221 کوت شد. سپس استانداردها و نمونه‌ها به چاهک‌ها اضافه شده و به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شد، پس از شستشو برای حذف پروتئین‌های متصل نشده، آنتی‌بادی اختصاصی هر یک از مارکرها که متصل به یک آنزیم می‌باشد را به چاهک‌ها اضافه کرده و پس از شستشو، به‌ترتیب سوبسترا و محلول توقف اضافه شد. در نهایت جذب چاهک‌ها در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد. در کیت مورد استفاده، حد تشخیصی سیستاتین C ۰/۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

آنالیز منحنی راک (ROC)[2] جهت بررسی حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی تست الایزا در تشخیص سیستاتین C و بر اساس تعیین نقطه برش مورد بررسی قرار گرفت. منحنی ROC شاخص جامعی است که متغیرهای پیوسته حساسیت و ویژگی را نشان می‌دهد و می‌تواند به‌صورت بصری ارتباطات بین حساسیت و ویژگی را نشان دهد. منحنی ROC و سطح زیر منحنی می‌تواند به عنوان شاخص برای ارزیابی صحت روش‌های تشخیصی استفاده شود. به طور کلی، یک منطقه زیر منحنی ۰/۵ – ۰/۷ نشان‌دهنده دقت تشخیص نسبتا پایین است. ۰/۷ – ۰/۹ نشان‌دهنده دقت تشخیص متوسط است و بزرگتر از ۰/۹ نشان‌دهنده دقت تشخیصی نسبتا بالاست.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون یک نمونه‌ای کلوموگروف – اسمیرنف[3] با اصلاح لی لی فرس[4] مورد بررسی قرارگرفته که با تأیید نرمال بودن از روش‌های پارامتری مناسب مانند آزمون استیودنت[5] استفاده شده و در صورت نرمال نبودن از آزمون من ویتنی[6] استفاده شد. در تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو[7] استفاده شده و در مواردی که بیش از ۲۰٪ فراوانی‌های مورد انتظار جداول کمتر از ۵ بوده است از آزمون دقیق فیشر[8] استفاده شده است. نرم‌افزار مورد استفاده در این پژوهش IBM-SPSS v.22 بوده و سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۵٪ در نظر گرفته شد. در نتایج، مقادیر کمتر از ۵٪ با علامت "*" و مقادیر کمتر از ۱٪ با علامت "**" مشخص شده‌اند.

یافته‌ها

این مطالعه با هدف بررسی سطح سرمی سیستاتین C در خون زنان مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه شاهد انجام شده است. در این مطالعه ۸۸ نفر وارد مطالعه شدند (۴۴ نفر مبتلا به سرطان پستان و ۴۴ نفر در گروه شاهد).

میانگین سن بیماران ۹/۲۹± ۵۲/۳۵ سال و گروه شاهد ۱۴/۴۷± ۴۸/۴۸ سال به‌دست آمد که تفاوت آماری معناداری وجود نداشت (p>۰/۰۵).

با توجه به جدول ۱ یافته‌های مطالعه ما نشان داد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C بر حسب نانوگرم بر میلی‌لیتر، در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود به‌طوری‌که میانگین و انحراف معیار در بیماران ۰/۴۱۳±۰/۵۵۵ در مقابل ۰/۲۹۱±۰/۲۵۸ در گروه شاهد به‌دست آمد (p<۰/۰۰۱).

همچنین میانگین BMI در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود، ۵/۰۸۹±۲۹/۵۲ در بیماران در مقابل ۲/۳۶۷±۲۴/۳۷ در گروه شاهد (مترمربع بر کیلوگرم) (p<۰/۰۰۱). در این مطالعه میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان با BMI در هر دو گروه بالای ۲۵ و زیر ۲۵ به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود (جدول ۱).

[1] Zellbio
[2] Receiver-operating Characteristic
[3] Kolmogorov-Smirnov
[4] Lilliefors
[5] Student t Test
[6] Mann-Whithney
[7] Pearson Chi-Square
[8] Fishers Exact Test

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

نتایج همچنین نشان داد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان و دارای سن بیشتر از ۵۰ سال به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود، ۰/۶۱۴±۰/۴۶۳ در مقابل ۰/۱۹۲±۰/۱۴۷، (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱). نتایج به‌دست آمده نشان می‌دهد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان و دارای اندازه تومور بیشتر از ۵۰ میلی‌متر بیشترین مقدار ng/ml ۰/۶۹۹±۰/۸۰۰ و در بیماران با اندازه تومور کمتر از ۲۰ میلی‌متر دارای کمترین مقدار بود ng/ml ۰/۲۷۸±۰/۲۳۵ که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (p=۰/۰۰۲). در مقایسه دو به دو مشخص شد که تفاوت معناداری میان T1 با T2 و T3 وجود دارد (p<۰/۰۵) اما تفاوت معناداری میان T2 و T3 دیده نشد (جدول ۲، شکل ۱a).

جدول ۱: میانگین سطح سرمی سیستاتین C در متغیرهای اندازه‌گیری شده در مبتلایان به سرطان پستان و گروه شاهد

متغیر	شاهد	سرطان پستان	P value
سطح سرمی سیستاتین C(ng/ml)	۰/۰±۲۵۸/۲۹۱	۰/۰±۵۵۵/۴۱۳	P<۰/۰۰۱
BMI	۲۴/۲±۳۷/۳۶۷	۲۹/۵±۵۲/۰۸۹	P<۰/۰۰۱
سطح سرمی سیستاتین C در BMI<25	۰/۰±۳۲۲/۳۵۶۸	۰/۰±۶۰۵/۳۰۹۲	P=۰/۰۱۷
سطح سرمی سیستاتین C در BMI>25	۰/۰±۱۸۸/۱۷۹۷	۰/۰±۵۴۵/۴۳۲۹	P<۰/۰۰۱
سطح سرمی سیستاتین C سن بالای ۵۰ سال	۰/۰±۱۹۲/۱۴۷۹	۰/۰±۶۱۴/۴۶۳۱	P<۰/۰۰۱
سطح سرمی سیستاتین C سن زیر ۵۰ سال	۰/۳۴۴±۰/۳۹۹۲	۰/۴۵۱±۰/۲۹۲۱	P=۰/۱۰۱

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس اندازه تومور، مرحله و درجه سرطان

متغیر	تعداد	میانگین سیستاتین C (ng/ml)	انحراف معیار	آماره آزمون	P-value (Kruskal Wallis test)
T1 (تومور کمتر از ۲۰ mm)	۱۲	۰/۲۷۸	۰/۲۳۵۱	۱۲/۲۵	۰/۰۰۲
T2 (تومور۲۰ الی ۵۰ mm)	۲۴	۰/۶۴۵	۰/۲۰۴۹		
T3 (تومور بیشتر از ۵۰ mm)	۸	۰/۶۹۹	۰/۸۰۰۴		
کل	۴۴	۰/۵۵۵	۰/۴۱۳۲		
استیج I	۹	۰/۲۷۸	۰/۲۴۷۱	۷/۱	۰/۰۲۹
استیج II	۲۵	۰/۵۷۹	۰/۲۴۴۵		
استیج III	۱۰	۰/۷۴۲	۰/۶۹۶۲		
کل	۴۴	۰/۵۵۵	۰/۴۱۳۲		
گرید I	۳	۰/۰۷۷	۰/۰۲۶۵	۱۳/۴۹	۰/۰۰۱
گرید II	۲۹	۰/۵۳۳	۰/۴۵۱۹		
گرید III	۱۲	۰/۷۲۷	۰/۲۲۷۶		
کل	۴۴	۰/۵۵۵	۰/۴۱۳۲		

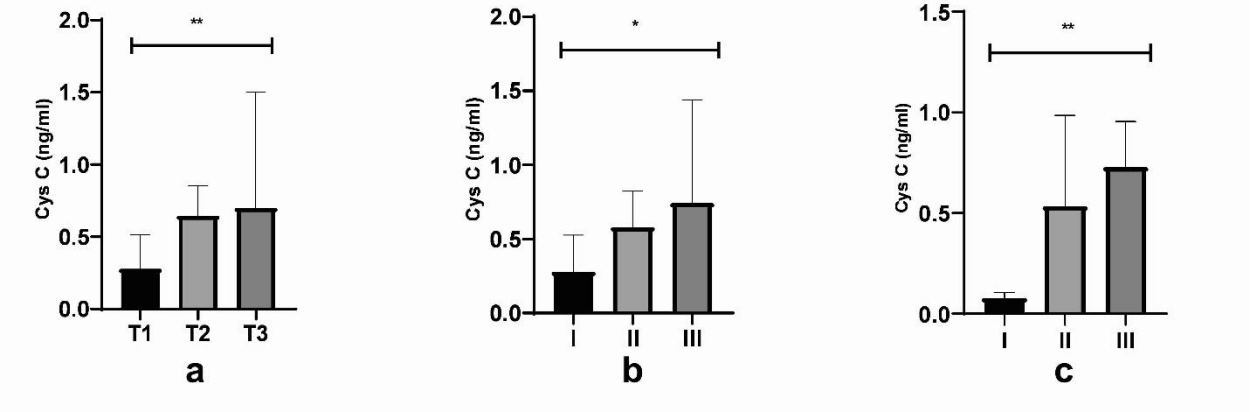
میانگین سطح سرمی سیستاتین C از نظر استیج (مرحله) در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داد که بیماران دارای استیج III بیشترین مقدار ng/ml ۰/۶۹۶ ±۰/۷۴۲ و بیماران با استیج I دارای کمترین مقدار بودند ng/ml ۰/۲۷۸± ۰/۲۴۷ که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (p=۰/۰۲۹). در مقایسه دو به دو مشخص شد که تفاوت معناداری میان استیج I با III وجود دارد (p<۰/۰۵) اما تفاوت معناداری میان استیج I و II و بین II و III دیده نشد (جدول ۲، شکل ۱b). میانگین سطح سرمی سیستاتین C از نظر گرید (درجه) در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان داد که بیماران دارای گرید III بیشترین مقدار ng/ml۰/۷۲۷±۰/۲۲۷ و بیماران با گرید I دارای کمترین مقدار بودند ng/ml ۰/۰۷۷±۰/۰۲۶ که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (p=۰/۰۰۱). در مقایسه دو به دو مشخص شد که تفاوت معناداری میان گرید I با III وجود دارد (p<۰/۰۵) اما تفاوت معناداری میان گرید I و II و بین II و III دیده نشد (جدول ۲، شکل ۱c). همچنین نتایج نشان داد که میانگین مصرف OCP در افراد مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

بیشتر از گروه شاهد بود (۶۱/۴٪ در مقابل ۲۵٪)، (۰/۰۰۱ =p).

علاوه بر این نتایج نشان داد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس درگیری لنفنود (p=۰/۴۲۱)، گیرنده‌های ER (p=۰/۴۴۹)، PR (p=۰/۲) و HER2 (p=۰/۷۸۳) و بر اساس سن اولین بارداری (p=۰/۳۸۸)، سابقه سقط (p=۰/۲۰۸) و فراوانی سن منارک (p=۰/۸۲۱) تفاوت آماری معناداری وجود ندارد (P>۰/۰۵).

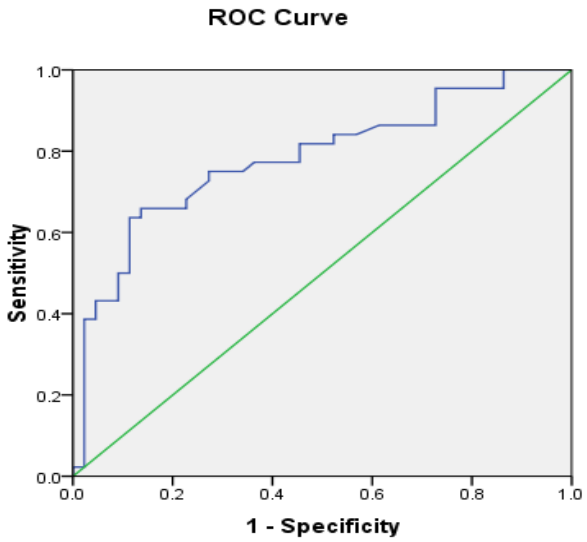
با توجه به جدول ۳ و منحنی راک (شکل ۲)، حساسیت برابر با ۶۵/۹٪ و ویژگی آن برابر با ۸۶/۴٪ به‌دست آمد و همچنین ارزش اخباری مثبت برابر با ۸۲/۸٪ و ارزش اخباری منفی برابر با ۷۱/۶٪ به‌دست آمد.



شکل ۱: میانگین و انحراف معیار سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس اندازه تومور(a)، استیج (b) و گرید سرطان (c). (p-value=0/002; p-value=0/029; p-value=0/001)

جدول ۳: سطح زیر منحنی راک سیستاتین C در تشخیص سرطان پستان

سطح زیر منحنی	خطای استاندارد	معناداری	حدود اطمینان ۹۵٪	
			حد پایین	حد بالا
۰/۷۸۳	۰/۰۵۰	۰/۰۰۱	۰/۶۸۵	۰/۸۸۱



شکل ۲: منحنی راک سیستاتین C در تشخیص سرطان پستان

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

بحث

سرطان پستان حدود یک سوم سرطان‌های زنان را تشکیل داده (۱) و علت اصلی مرگ در زنان ۲۰ تا ۵۰ ساله می‌باشد. سرطان پستان نه تنها با هورمون‌های خاص یا عوامل مرتبط با تولید مثل بلکه بیشتر با عوامل محیطی عمومی مرتبط با شرایط اقتصادی اجتماعی و سبک زندگی (سیگار کشیدن، استرس، ورزش بدنی و بخصوص عادات غذایی) ارتباط دارد (۹).

در ایران شیوع سرطان پستان میان زنان در حال افزایش است و رتبه نخست را بین سرطان‌های زنان دارد. با سالیانه بیش از ۸۰۰۰ مورد جدید و بیش از ۱۳۰۰ مرگ برای هر سال (۱۰، ۱۱). میزان بقای کمتر بیماران سرطان پستان در کشورهای کم توسعه یافته را می‌توان به‌طور کلی به دلیل فقدان برنامه‌های غربالگری دقیق و تشخیص زود هنگام بیان کرد.

کشف بیومارکرهای جدید تبدیل به جنبه مهمی از تحقیقات سرطان شده است که به وسیله آن‌ها پزشکان قادر به تعیین وجود و میزان بیماری و پیش‌بینی خطر عود و مرگ و همچنین اثربخشی درمان می‌باشند. یکی از این بیومارکرهای مهم که به تازگی نقش‌های متناقضی در ارتباط با سرطان از خود نشان می‌دهد، سیستاتین C می‌باشد.

سیستاتین C یک پروتئین ممانعت کننده سیستئین پروتئاز و غیرگلیکوزیدی می‌باشد که در تمام سلول‌های هسته‌دار بدن تولید می‌شود. به دلیل اندازه کوچک و بار مثبتی که دارد به سادگی از گلومرول‌ها فیلتر می‌گردد. میزان تولید سیستاتین C از ۴ ماهگی تا ۷۰ سالگی تقریبا ثابت بوده و متناسب با GFR می‌باشد. مقدار تولید آن بر خلاف کرآتینین سرم تحت تاثیر جرم عضله، نژاد و جنس نبوده و سایر محدودیت‌های کرآتینین را نیز دارا نمی باشد.

مشخص شده است که شاخص توده بدن بالا (BMI) با افزایش خطر ابتلا به بیماری نارسایی کلیه CKD در ارتباط است (۱۲). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که هر ۵ کیلوگرم در مترمربع افزایش BMI با ۲٪ افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان مطابقت دارد. با این حال، BMI بالاتر می‌تواند یک عامل محافظ در خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان یائسه نیز باشد (۱۳). از طرفی برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطح سیستاتین C خون در افراد سالم از سن و شاخص توده بدنی مستقل است (۱۴).

در مطالعه ما با توجه به اینکه میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان با BMI بالای ۲۵ و زیر ۲۵ هر دو به‌صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که اثر مخدوش‌کننده‌ای بر نتایج سیستاتین C ندارد یا اثر ناچیزی دارد. از آنجایی‌که BMI بالا خود یکی از ریسک فاکتورهای ابتلا به سرطان پستان می‌باشد، همسان‌سازی از نظر BMI در ابتدای مطالعه و با حجم نمونه کم، کاری بسیار دشوار بود.

مطالعه حاضر اولین مطالعه در ایران می‌باشد که رابطه سطح سرمی سیستاتین C و سرطان پستان را مورد بررسی قرار داده است. در این مطالعه ۸۸ زن شامل ۴۴ نفر مبتلا به سرطان پستان و ۴۴ نفر سالم وارد مطالعه شدند. یافته‌های مطالعه ما نشان داد که میانگین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان به صورت معناداری بیشتر از گروه شاهد بود. همچنین سطح سرمی سیستاتین C در بیماران با اندازه تومور استیج و گرید ارتباط معنادار و میانگین آن با سن بالای ۵۰ سال، در بیماران مبتلا به سرطان پستان به صورت معناداری بیشتر از افراد سالم بود. اما میانگین سطح سرمی سیستاتین C با درگیری لنف‌نود و گیرنده‌های ER، PR و HER2 و سن اولین بارداری، سابقه سقط و سن منارک تفاوت آماری معناداری نداشت. در بررسی منحنی راک حساسیت برابر با ۶۵/۹٪ و ویژگی برابر با ۸۶/۴٪ و ارزش اخباری مثبت برابر با ۸۲/۸٪ و ارزش اخباری منفی برابر با ۷۱٪/۶ به‌دست آمد.

در تحقیقی که توسط کِوُن و همکاران که در سال ۲۰۱۸ در بیمارستان دانشگاه اینها کره جنوبی با عنوان «بیان غیرطبیعی سیستاتین C در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان یک نشانگر مناسب برای نظارت بر تومور است» انجام گرفت، تعداد ۳۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۸۰ داوطلب سالم در یک مطالعه مورد-شاهدی بررسی شدند. در این مطالعه میزان بیان سیستاتین C در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان را به عنوان یک نشانگر سنجش تومور در زمان‌های بالینی مختلف در طول یک دوره طولانی مدت مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی سیستاتین C در ۴۰٪ موارد

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

سرطان پستان افزایش می‌یابد و این افزایش وابسته به حجم تومور می‌باشد (۱۵). یافته‌های مطالعه مذکور کاملاً همسو با یافته‌های مطالعه ما می‌باشد. در مطالعه ما نیز مشخص شد که سطح سرمی سیستاتین C در بیماران با سرطان پستان به صورت معناداری افزایش پیدا می‌کند و همچنین ارتباط معناداری با اندازه تومور در بیماران دارد.

در تحقیقی که توسط لتو و همکاران در سال ۲۰۱۶ در دانشگاه پالرمو کشور ایتالیا با عنوان «تأثیر بالینی سیستاتین C کاتپسین L و فولستاتین/اکتیوین A در پیشرفت سرطان پستان» بر روی ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۲۶ نمونه کنترل انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت سیستاتین C سرمی در گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان با گروه افراد سالم تفاوت معنی‌داری داشته و می‌تواند به‌عنوان یک مارکر پیشگویی برای وجود سرطان پستان و متاستاز استخوان به‌کار رود (۱۶). یافته‌های مطالعه مذکور در خصوص افزایش سیستاتین C در بیماران با سرطان پستان مشابه با یافته‌های مطالعه ما می‌باشد هرچند بررسی سطح سرمی در بیماران پس از پاسخ به درمان نیازمند بررسی دقیق‌تر در مطالعات کوهورت می‌باشد.

در تحقیقی که توسط دیکاک و همکاران در سال ۲۰۰۸ در بیمارستان دانشگاه لوون در کشور بلژیک با عنوان «کاتپسین B، کاتپسین H، کاتپسین X و سیستاتین C در سرم بیماران مبتلا به سرطان زودرس یا سرطان پستان التهابی» انجام گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سیستاتین C با اندازه تومور، وضعیت پس از یائسگی و سن بیمار ارتباط دارد (۲). یافته‌های مطالعه مذکور در خصوص ارتباط معنادار میان سطح سرمی سیستاتین C با اندازه تومور مشابه با یافته‌های مطالعه ما می‌باشد و همچنین مشخص شد که در سنین بالاتر از ۵۰ سال، این اختلاف میان بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه شاهد بیشتر می‌باشد.

در مطالعه‌ایی که در سال ۲۰۰۵ توسط ناداراجا و همکاران با هدف بررسی سطح بیان سیستاتین‌های C، M و کاتپسین‌های B و L mRNA در سلول‌های سرطانی پستان جداشده توسط میکرودیسکشن انجام شد. سطح mRNA و پروتئین کاتپسین B، L و سیستاتین C و M در نمونه‌های سرطان پستان با استفاده از RT-PCR، وسترن بلات و روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی تعیین شد. سطح بیان سیستاتین M یا C بین کارسینوم پستان با درگیری غدد لنفاوی مثبت و منفی تفاوت معنی‌داری نداشت. افزایش سطح بیان هر دو سیستاتین M و C با اندازه تومور بزرگ‌تر ارتباط معنی‌داری داشت. mRNA مربوط به سیستاتین M با استفاده از هیبریداسیون درجا در سلول‌های سرطان پستان اولیه و متاستاتیک تشخیص داده شد (۱۷). هر چند در مطالعه ما بررسی غدد لنفاوی و ارتباط آن با سطح سرمی سیستاتین C مورد بررسی قرار نگرفت اما مشابه با مطالعه مذکور مشخص شد که سیستاتین C با اندازه تومور ارتباط مستقیم و معناداری دارد. در مطالعه مروری که توسط لتو و همکاران در سال ۲۰۲۰ با عنوان سیستاتین C به عنوان یک بیومارکر بالقوه پیش‌بینی در سرطان پستان انجام شده است. از مطالعات انجام گرفته نتیجه می‌گیرند که سیستاتین C ممکن است به عنوان یک نشانگر جدید در تشخیص زود هنگام سرطان پستان و به‌عنوان ابزاری مفید برای ارائه بینش بیشتر در مورد نقش پروتئینازهای سیستئین در مراحل مختلف پیشرفت سرطان پستان می‌باشد. بنابراین سیستاتین C را می‌توان به عنوان هدف مولکولی بالقوه برای توسعه گزینه‌های درمانی جدید در درمان سرطان بر اساس مهارکننده‌های پروتئیناز دانست (۱۸).

از جمله محدودیت‌های این تحقیق می‌توان به کمبود حجم نمونه اشاره کرد که نیازمند بررسی دقیق‌تر با گسترش بیشتر در مطالعات بعدی است و همچنین عدم امکان بررسی نقش درمانی سیستاتین C که نیازمند بررسی در مطالعات با حجم نمونه بالاتر در آینده می‌باشد و با توجه به نتایج پژوهش حاضر و دیگر مطالعات انجام شده، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی بررسی سطح سرمی سیستاتین C در تومورها و مقایسه تغییرات آن قبل و بعد از جراحی یا شیمی‌درمانی انجام پذیرد. همچنین تغییرات احتمالی دیگر اعضای خانواده سیستاتین‌ها نیز مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی سیستاتین C در بیماران مبتلا به سرطان پستان به‌صورت معناداری بیشتر از افراد سالم بوده و همچنین سطح سرمی سیستاتین C با اندازه تومور، استیج و گرید در پیشرفت سرطان پستان نیز به طور معناداری در ارتباط است.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

بنابراین از سیستاتین C می‌توان به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی غیرتهاجمی در مراحل اولیه سرطان پستان و یا در جهت نظارت بر پیشرفت مراحل بیماری کمک گرفت.

تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از نتایج پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای به شماره ۱۷۹۵۲۹ می‌باشد و نویسندگان مراتب قدردانی و سپاس خود را از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات نوآوری دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و نیز همکاران محترم مرکز تخصصی رادیوتراپی و انکولوژی رضا مشهد جهت حمایت از این کار ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Tahergorabi Z, Moodi M, Mesbahzadeh B. Breast Cancer: A preventable disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2014; 21(2):126-41.
2. Decock J, Obermajer N, Vozelj S, Hendrickx W, Paridaens R, Kos J. Cathepsin B, cathepsin H, cathepsin X and cystatin C in sera of patients with early-stage and inflammatory breast cancer. The International journal of biological markers. 2008; 23(3):161-8.
3. Zeng Q, Zhao Y, Yang Y, Zheng G, Wang G, Zhang P, et al. Expression of Cystatin C in Human Esophageal Cancer. Tumori Journal. 2011; 97(2):203-10.
4. Jiborn T, Abrahamson M, Gadaleanu V, Lundwall A, Bjartell A. Aberrant expression of cystatin C in prostate cancer is associated with neuroendocrine differentiation. BJU international. 2006; 98(1):189-96.
5. Strojan P, Svetic B, Smid L, Kos J. Serum cystatin C in patients with head and neck carcinoma. Clinica chimica acta. 2004;3 44(1-2):155-61.
6. Keppler D. Towards novel anti-cancer strategies based on cystatin function. Cancer letters. 2006; 235(2):159-76.
7. Magister S, Kos J. Cystatins in immune system. Journal of Cancer. 2013; 4(1):45.
8. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function–a review. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 1999; 37(4):389-95.
9. Iacoviello L, Bonaccio M, de Gaetano G, Donati MB. Epidemiology of breast cancer, a paradigm of the "common soil" hypothesis. In Seminars in Cancer Biology. 2021;72:4-10.
10. Enayatrad M, Amoori N, Salehiniya H. Epidemiology and trends in breast cancer mortality in Iran. Iranian Journal of Public Health. 2015; 44:430-1.
11. Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, Zirakzadeh H, Akbari A, Akbari M, et al. Recurrence and Survival Effect in Breast Conserving Surgery: What are the Predictive and/or Prognostic Factors? Iranian Journal of Cancer Prevention. 2011; 4:49-54.
12. Shankar A, Teppala S. Relationship between body mass index and high cystatin levels among US adults. The Journal of Clinical Hypertension. 2011;13(12):925-30.
13. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. Archives of gerontology and geriatrics. 1999; 29(1):75-94.
14. Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, et al. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose–response meta-analysis. Cancer management and research. 2018; 10:143.
15. Kwon WS, Kim TS, Nahm CH, Moon Y, Kim JJ. Aberrant cystatin-C expression in blood from patients with breast cancer is a suitable marker for monitoring tumor burden. Oncology letters. 2018; 16(5):5583-90.
16. Leto G, Incorvaia L, Flandina C, Ancona C, Fulfaro F, Crescimanno M, et al. Clinical impact of cystatin C/cathepsin L and follistatin/activin A systems in breast cancer

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-09]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]
[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]

progression: a preliminary report. Cancer investigation. 2016; 34(9):415-23.

17. Vigneswaran N, Wu J, Muller S, Zacharias W, Narendran S, Middleton L. Expression analysis of cystatin C and M in laser- capture microdissectioned human breast cancer cells-a preliminary study. Pathology-Research and Practice. 2005; 200(11-12):753-62

18. Leto G, Sepporta MV. The potential of cystatin C as a predictive biomarker in breast cancer. Expert Review of Anticancer Therapy. 2020; 20(12):1049-56.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-09]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1400.14.2.2.1]

[DOI: 10.30699/ijbd.14.2.16]