Research Article

The Iranian Journal of Health Insurance | Volume 9, Issue 1, Spring 2026 | Pages: 49-58

journal.ihio.gov.ir

The Role of Bioinformatics in Identifying Cancer Biomarkers With Emphasis on Economic Consequences and Diagnostic and Therapeutic Management

Hossein Effatpanah[1] PhD, Danial Sarlak[2] PhD, Anahita Bahmanjeh[2] PhD, Mohammad Javad Hossein Tehrani[3] PhD, Eleftheria Makraki[4] MSc, Rajab Mardani[2*] PhD

[1] Department of Public Health, Asadabad School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[2] Viral Vaccines Group, Research and Production Complex of Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
[3] Clinical Biochemistry Group, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[4] National and Kapodistrian University, Athens, Greece

***Correspondence to:** Rajab Mardani, Email: rajabmardani@yahoo.com

Received: January 29, 2026 **Revised:** April 16, 2026 **Accepted:** May 6, 2026 **Online Published:** June 7,2026

Abstract

Introduction: This study was designed to evaluate the performance of tumor biomarkers CA-125, PSA, HER2, AFP and NMP22 in the diagnosis, monitoring and prediction of response to cancer treatment as well as to analyze their economic impact on the health system.

Methods: Data from 1170 patients from different clinical studies were collected and analyzed with SPSS software. Sensitivity and specificity indices were calculated and supplemented with ROC curve analysis and bioinformatics methods. Independent t-tests, chi-square and ANOVA were used to compare groups.

Results: HER2 had the highest diagnostic performance with 85% sensitivity and 90% specificity and was also the most clinically and economically effective biomarker with 78% improvement in targeted therapy and 40% reduction in treatment cost

Other biomarkers CA-125 with 62%, AFP with 72% and NMP22 with 65% improvement had a complementary role in the diagnosis and monitoring of the disease. Analysis of signaling pathways revealed that PI3K/AKT is a common pathway of CA-125 and NMP22 in treatment resistance.

Conclusion: The use of a multi-marker panel approach may increase diagnostic accuracy and improve clinical decision-making, and their inclusion in health insurance coverage packages is a cost-effective approach for the treatment system.

Keywords: Cancer, Bioinformatics, Health Insurance

Highlights:

1. Superior clinical and economic performance of with 78% improvement in targeted therapy and 40% reduction in treatment costs, is not only the most effective tool for predicting treatment response but also provides the greatest economic savings for the healthcare system.
2. Role of the common PI3K/AKT pathway in treatment resistanceBioinformatics analysis revealed that both CA-125 and NMP22 biomarkers share the PI3K/AKT signaling pathway, which plays a key role in treatment resistance. This finding can aid in designing combination therapies to overcome drug resistance.

Citation:
Effatpanah H, Sarlak D, Bahmanjeh A, Hossein Tehrani MJ, Makraki E, Mardani R. The role of bioinformatics in identifying cancer biomarkers with emphasis on economic consequences and diagnostic and therapeutic management. Iran J Health Insur. 2026;9(1):49-58.

Copyright © 2026 The Author(s); Published by National Center for Health Insurance Research. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

مقاله پژوهشی

فصلنامه علمی- پژوهشی بیمه سلامت ایران | دوره ۹، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵ | صفحات ۴۹ تا ۵۸

نقش بیوانفورماتیک در شناسایی بیومارکرهای سرطانی با تأکید بر پیامدهای اقتصادی و مدیریت تشخیصی درمانی

حسین عفت‌پناه[۱] PhD، دانیال سرلک[۲] PhD، آناهیتا بهمنجه[۲] PhD، محمدجواد حسین تهرانی[۳] PhD، الفتریا مکراکی[۴] MSc، رجب مردانی[۲*] PhD

[۱] گروه بهداشت عمومی دانشکده بهداشت اسدآباد، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۲] گروه واکسن‌های ویروسی، مجتمع تحقیقات و تولیدی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
[۳] گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
[۴] دانشگاه ملی و کاپودیستریایی آتن، آتن، یونان

[*] **نویسنده مسئول:** رجب مردانی، پست الکترونیک: rajabmardani@yahoo.com

دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۰۴ تصحیح: ۱۴۰۴/۰۱/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۶ انتشار آنلاین: ۱۴۰۵/۰۳/۱۷

چکیده

مقدمه: این مطالعه با هدف ارزیابی عملکرد زیست‌نشانگرهای تومور AFP، HER2، PSA، CA-125 و NMP22 در تشخیص، پایش و پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان و همچنین تحلیل تأثیر اقتصادی آنها بر سیستم سلامت طراحی شده است.

روش‌بررسی: داده‌های ۱۱۷۰ بیمار از مطالعات بالینی مختلف جمع‌آوری و با نرم‌افزار SPSS تحلیل شد. شاخص‌های حساسیت و اختصاصیت محاسبه و با تحلیل منحنی ROC و روش‌های بیوانفورماتیک تکمیل گردید. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون‌های t مستقل، کای-اسکوئر و ANOVA استفاده شد.

یافته‌ها: HER۲ با حساسیت ۸۵٪ و اختصاصیت ۹۰٪ بالاترین عملکرد تشخیصی را داشت و همچنین با ۷۸٪ بهبود در درمان هدفمند و ۴۰٪ کاهش هزینه درمانی، مؤثرترین زیست‌نشانگر از نظر بالینی و اقتصادی بود. سایر زیست‌نشانگرها CA-۱۲۵ با ۶۲ درصد، AFP با ۷۲ درصد و NMP22 با ۶۵ درصد بهبود نقش مکمل در تشخیص و پایش بیماری داشتند. تحلیل مسیرهای سیگنال‌دهی نشان داد PI3K/AKT مسیر مشترک CA-125 و NMP22 در مقاومت به درمان است.

نتیجه‌گیری: استفاده از رویکرد پانل چندنشانگری (multi-marker panel) ممکن است دقت تشخیصی را افزایش داده و تصمیم‌گیری بالینی را بهبود بخشد و گنجاندن آنها در بسته‌های پوشش بیمه سلامت، رویکردی مقرون‌به‌صرفه برای سیستم درمان محسوب می‌شود.

واژگان کلیدی: سرطان، بیوانفورماتیک، بیمه سلامت

نکات ویژه

۱- عملکرد برتر بالینی و اقتصادی بیومارکر HER2 با ۷۸ درصد بهبود در درمان هدفمند و ۴۰ درصد کاهش هزینه‌های درمانی، نه‌تنها مؤثرترین ابزار در پیش‌بینی پاسخ به درمان است، بلکه از نظر صرفه‌جویی اقتصادی برای سیستم سلامت نیز بیشترین سود را دارد.

۲- نقش مسیر مشترک PI3K/AKT در تحلیل بیوانفورماتیکی مقاومت به درمان نشان داد که بیومارکرهای CA-125 و NMP22 هر دو از مسیر سیگنال‌دهی PI3K/AKT پیروی می‌کنند که نقش کلیدی در مقاومت به درمان دارد. این یافته می‌تواند به طراحی درمان‌های ترکیبی برای غلبه بر مقاومت دارویی کمک کند.

مقدمه

سرطان به عنوان یکی از مهمترین مشکلات سلامت عمومی در جهان شناخته می‌شود و روند افزایشی بروز آن موجب تحمیل هزینه‌های قابل توجهی به نظام سلامت شده است. درمان سرطان در مراحل پیشرفته معمولاً نیازمند بستری طولانی مدت، داروهای گران قیمت، شیمی درمانی و خدمات حمایتی پیچیده است. به همین دلیل، تشخیص زودهنگام و انتخاب درمان مناسب اهمیت بالایی در کاهش هزینه‌ها و افزایش بقا دارد. در سال ۲۰۲۰، تخمین زده می‌شود که بیش از ۱۹ میلیون مورد جدید سرطان در سطح جهان تشخیص داده شده و بیش از ۱۰ میلیون نفر جان خود را به دلیل این بیماری از

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

دست داده‌اند. [۱] با توجه به روندهای جمعیتی و تغییرات سبک زندگی، این اعداد در سال‌های آینده افزایش خواهد یافت و به‌عنوان یک تهدید جدی برای سلامت انسان باقی خواهد ماند [۲, ۳]. به همین دلیل، شناسایی زودهنگام و مؤثر سرطان‌ها، همراه با استراتژی‌های درمانی مناسب، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.در این راستا، بیومارکرها که می‌توانند شامل پروتئین‌ها، ژن‌ها، متابولیت‌ها و سایر مولکول‌ها باشند، می‌توانند به عنوان ابزارهای کلیدی در تشخیص، پیش‌بینی و نظارت بر پاسخ‌های درمانی بیماران عمل کنند [۴, ۵]. بیومارکرها نمایانگر تغییرات بیوشیمیایی در بدن می‌باشند که به وقوع بیماری‌های مختلف، از جمله سرطان، اشاره دارند و به ما امکان می‌دهند تا در مراحل اولیه بیماری به تشخیص بپردازیم و درمان‌های ضروری را شروع کنیم. [۶] با توجه به پیشرفت‌های اخیر در علوم زیستی و تکنولوژی‌های جدید، نظیر توالی‌یابی نسل جدید (NGS)، پروتئومیک و متابولومیک، فضای زیادی برای شناسایی و تجزیه و تحلیل بیومارکرهای جدید ایجاد شده است. [۷] بیوانفورماتیک، به عنوان یک حوزه بین‌رشته‌ای، ابزارهای محاسباتی و روش‌های تحلیلی را فراهم می‌کند که به محققان کمک می‌کند تا داده‌های بزرگ و پیچیده بیولوژیکی را به‌طور مؤثر تحلیل کنند و درک دقیقی از مسیرهای بیوشیمیایی و تغییرات ژنتیکی مرتبط با سرطان به‌دست آورند [۸]. این تکنیک‌ها به ما این امکان را می‌دهند تا توانایی پیش‌بینی عملکرد بیومارکرها را بهتر ارزیابی کنیم و به سمت درمان‌های شخصی‌سازی‌شده حرکت کنیم.با این حال، همچنان چالش‌هایی در قبال استانداردسازی و اعتبارسنجی روش‌ها و وجود دارد. تنوع زیستی، تفاوت‌های نژادی و ژنتیکی در افراد مختلف می‌تواند بر روند شناسایی و تجزیه و تحلیل بیومارکرها تأثیر بگذارد [۹]. علاوه بر این، عدم همخوانی داده‌های به‌دست آمده از مطالعات مختلف نیز دلیلی برای نگرانی است و نیاز به توسعه راهکارهای پایدار و موثری را در این زمینه احساس می‌کند [۱۰, ۱۱]. در این مقاله، به بررسی نقش بیوانفورماتیک در شناسایی بیومارکرهای سرطانی خواهیم پرداخت و به تحلیل نتایج به‌دست آمده از مطالعات مختلف توجه خواهیم کرد. به‌عنوان مثال، بیومارکرهای خاصی همچون PSA، CA-125 و HER2، که همگی از طریق روش‌های مختلف شناسایی شده‌اند، می‌توانند به عنوان نمونه‌هایی از موفقیت‌های این رشته در بهبود تشخیص و درمان سرطان‌ها معرفی شوند. در نهایت، این مقاله به این مهم خواهد پرداخت که چگونه بیوانفورماتیک می‌تواند به عنوان یک ابزار ارزشمند درک عمیق‌تری از بیومارکرهای سرطانی و بهبود کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان ایجاد کند.

روش‌بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی و کاربردی با رویکرد مرور نظام‌مند و تحلیل ثانویه داده‌ها می‌باشد که با هدف ارزیابی عملکرد بالینی و اقتصادی پنج بیومارکر تومور (CA-125, PSA, HER2, AFP, NMP22) در تشخیص، پایش و پیش‌بینی پاسخ به درمان سرطان طراحی شده است. بر این اساس داده‌های بالینی و اقتصادی از سال ۱۳۸۹ تا ۱۴۰۲ (۲۰۱۰ تا ۲۰۲۳ میلادی) از مراکز درمانی و بیمه‌ای داخل ایران (استان‌های تهران، همدان و اصفهان) جمع‌آوری گردید.

جامعه مورد مطالعه شامل ۱۱۷۰ بیمار مبتلا به انواع سرطان‌های پستان، پروستات، تخمدان، کبد و مثانه بودند که پرونده درمانی آنها در بازه زمانی فوق در بیمارستان‌های منتخب ثبت شده بود. روش نمونه‌گیری به روش در دسترس (Convenience Sampling) و با استفاده از پرونده‌های الکترونیک سلامت بیمارستان‌های مذکور انجام شد.

معیارهای ورود

۱- وجود تشخیص قطعی سرطان بر اساس پاتولوژی

۲- دسترسی به نتایج حداقل یکی از بیومارکرهای مورد

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

مطالعه
۳- تکمیل دوره درمانی حداقل ۶ ماهه
۴- وجود اطلاعات هزینه‌های درمانی در پرونده

معیارهای خروج:
۵- پرونده‌های ناقص از نظر داده‌های بالینی یا هزینه‌ای
۶- بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای همزمان مؤثر بر بیومارکر (مثل نارسایی کلیوی یا کبدی)
۷- بیماران فوت‌شده در حین درمان پیش از پایان دوره پیگیری

منابع و روش گردآوری داده‌ها

داده‌های این پژوهش از دو منبع اصلی استخراج گردید:

منابع بالینی: شامل پرونده‌های الکترونیک سلامت بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی همدان و تهران، نتایج آزمایشگاهی بیومارکرها، گزارش‌های پاتولوژی و پیامدهای درمانی (پاسخ به درمان، عود، بقا) که از سامانه‌های HIS و سیستم‌های مدیریت بیمارستانی استخراج شد.

منابع اقتصادی: شامل تعرفه‌های مصوب خدمات تشخیصی و درمانی (کمیسیون تعرفه وزارت بهداشت)، هزینه‌های بستری و دارویی از صورت‌حساب‌های بیمه‌ای و داده‌های هزینه‌های غیرمستقیم (مانند غیبت از کار و هزینه‌های جانبی) که از پایگاه داده‌های سازمان بیمه سلامت ایران و مصاحبه با مدیران مالی بیمارستان‌ها گردآوری شد.

روش انجام کار (مراحل اجرا)

مراحل اجرا به ترتیب زیر انجام گرفت:

۱- جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed, Scopus, Google Scholar و SID با کلیدواژه‌های مرتبط.
۲- استخراج داده‌های کمی از مقالات و پرونده‌های بیماران (شامل سن، جنس، مرحله سرطان، سطح بیومارکر، نوع درمان، پیامد و هزینه‌ها).
۳- محاسبه حساسیت، اختصاصیت و سطح زیر منحنی ROC برای هر بیومارکر.
۴- انجام تحلیل مسیرهای سیگنال‌دهی با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی مانند Enrichr و KEGG Mapper.
۵- ترسیم نمودارهای ولکانو و نقشه گرمایی با نرم‌افزار R (نسخه ۴.۲).

برای محاسبه کاهش هزینه‌های درمانی، ابتدا میانگین هزینه‌های مستقیم درمان (شامل دارو، بستری، اقدامات تشخیصی و پیگیری) برای هر گروه از بیماران مبتلا به هر نوع سرطان، بر اساس تعرفه‌های مصوب وزارت بهداشت و داده‌های هزینه‌ای بیمارستان‌های تحت مطالعه استخراج شد. سپس، هزینه کل درمان برای هر بیومارکر در دو سناریو محاسبه گردید. سناریوی بدون استفاده از بیومارکر: شامل درمان‌های استاندارد (شیمی‌درمانی، هورمون‌درمانی یا ایمونوتراپی) بدون غربالگری یا هدایت بر اساس بیومارکر. سناریوی با استفاده از بیومارکر: شامل همان درمان‌ها اما با هدایت بیومارکر (مثلاً انتخاب بیماران مستعد پاسخ به درمان هدفمند برای HER2، یا قطع درمان‌های غیرمؤثر در صورت عدم تغییر (PSA)، سپس درصد کاهش هزینه محاسبه شد.

روش تحلیل داده‌ها

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۶) انجام گرفت. برای مقایسه میانگین بیومارکرها بین گروه‌های درمانی از آزمون تی مستقل و آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. ارتباط بین بیومارکرها و پیامدهای بالینی با رگرسیون لجستیک و مدل کاپلان-مایر برای بقا بررسی گردید. سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. همچنین تحلیل‌های بیوانفورماتیک با بسته‌های limma و pheatmap در R انجام پذیرفت.

یافته‌ها

بیومارکرها براساس دوره پیگیری ده ماه و بالاتر و درصد اختصاصیت و حساسیت ۶۰ درصد و بیشتر انتخاب شده است.

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

شناسایی بیومارکرها و تحلیل داده‌ها

بیوانفورماتیک با استفاده از داده‌های حجیم از مطالعات ژنتیکی، پروتئومیک و متابولومیک به انتخاب بیومارکرهای کلیدی کمک کرده است. تحلیل داده‌های ژنومی و پروتئومیک به شناسایی الگوهای تغییرات در بیان ژن و پروتئین‌ها در سرطان‌ها کمک می‌کند و این الگوها می‌توانند به عنوان بیومارکر معرفی شوند. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، PSA با حساسیت ۸۵٪ و اختصاصیت ۹۰٪ بالاترین عملکرد را در میان زیست‌نشانگرها دارد و در نظارت بر عود و درمان سرطان پروستات کاربرد دارد. پس از آن، CA-125 با حساسیت ۸۰٪ و اختصاصیت ۷۵٪ در تشخیص زودهنگام سرطان تخمدان مؤثر است. سایر زیست‌نشانگرها (AFP، HER2 و NMP22) با حساسیت ۷۰٪ و اختصاصیت ۸۰ تا ۸۵٪، عمدتاً برای نظارت بر پاسخ درمان و پایش بیماری به کار می‌روند.(جدول-۱)

تحلیل مسیرهای بیوشیمیایی

بیومارکرهای انتخاب‌شده به عنوان ابزارهای تشخیصی حیاتی عمل می‌کنند و می‌توانند به شناسایی زودهنگام سرطان و نظارت بر پاسخ به درمان کمک کنند و در مسیرهای سیگنال‌دهی مختلف دخیل هستند که به درک پیچیدگی‌های بیوشیمیایی سرطان و نحوه اثرگذاری آنها بر رفتار سلولی کمک می‌کند. بررسی مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با زیست‌نشانگرها نشان می‌دهد که CA-125 و NMP22 هر دو از مسیر PI3K/AKT پیروی می‌کنند. که نقش کلیدی در افزایش تکثیر سلولی و مقاومت به درمان دارد. PSA از مسیر گیرنده آندروژن (Androgen Receptor Signaling) تبعیت می‌کند و سطح بالای آن نشان‌دهنده ناکارآمدی درمان‌های هورمونی است. HER2 از مسیر RAS/RAF/MEK/ERK برای سیگنال‌دهی رشد تومور استفاده می‌کند و در درمان هدفمند حائز اهمیت است. همچنین AFP از مسیر JAK/STAT در پاسخ به سیگنال‌های التهابی نقش دارد و سطح بالای آن می‌تواند نشانه فعالیت توموری کبدی باشد. این تحلیل مسیرها، راهگشای انتخاب رویکرد درمانی مناسب و پیش‌بینی پاسخ به درمان در هر نوع سرطان است.(جدول-۲)

بررسی نتایج آزمایشات بالینی

نتایج حاصل از پیگیری بیماران نشان می‌دهد که بیشترین درصد بهبود مربوط به HER2 با ۷۸٪ در گروه درمان هدفمند (۲۵۰ بیمار) بوده که با دوره پیگیری ۲۴ ماهه، افزایش بقا و پاسخ به درمان را به همراه داشته است. پس از آن، AFP با ۷۲٪ بهبود در گروه ایمونوتراپی (۱۵۰ بیمار) و دوره پیگیری ۱۴ ماهه قرار دارد که افزایش بقای کلی بیماران را نشان می‌دهد. PSA با ۶۸٪ بهبود در درمان هورمونی (۳۰۰ بیمار) طی ۱۸ ماه، کیفیت زندگی را بهبود بخشیده و عوارض را کاهش داده است. NMP22

▼ جدول ۱- بیومارکرهای شناسایی‌شده و ویژگی‌های آنها

سنجه‌های کلینیکی	اختصاصیت (٪)	حساسیت (٪)	نوع سرطان	بیومارکر
تشخیص زودهنگام، پیش‌بینی عود	۷۵	۸۰	سرطان تخمدان	CA-125
نظارت بر عود و درمان	۹۰	۸۵	سرطان پروستات	PSA
پیش‌بینی پاسخ به درمان هدفمند	۸۰	۷۰	سرطان پستان	HER2
نظارت بر پاسخ درمان	۸۵	۷۰	سرطان کبد	AFP
تشخیص و پایش بیماری	۸۵	۷۰	سرطان مثانه	NMP22

▼ جدول ۲- ارتباط بین بیومارکرها و مسیرهای بیوشیمیایی

تحلیل و تفسیر	تأثیر بر درمان	نقش بیومارکر	مسیر سیگنال‌دهی	بیومارکر
نشان‌دهنده فعالیت توموری و مقاومت به درمان	هدف‌گذاری برای درمان‌های آنتی‌ژنی	افزایش تکثیر و زنده‌ماندن سلول	PI3K/AKT	CA-125
سطح بالا می‌تواند نشان‌دهنده درمان ناکارآمد باشد	درمان‌های هورمونی	تنظیم رشد و تمایز سلول‌های پروستات	Androgen Receptor Signaling	PSA
گسترش نئوپلازی و پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد	درمان هدفمند	سیگنال‌دهی رشد تومور	RAS/RAF/MEK/ERK	HER2
وجود AFP در سطح بالا می‌تواند نشانه کبدی باشد	شناسایی فعالیت درمانی	پاسخ به سیگنال‌های التهابی	JAK/STAT	AFP
نشان‌دهنده خطر عود بالا به‌خصوص در سرطان مثانه	پیگیری در ارزیابی پاسخ درمان	افزایش دیستورشن DNA	PI3K/AKT	NMP22

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

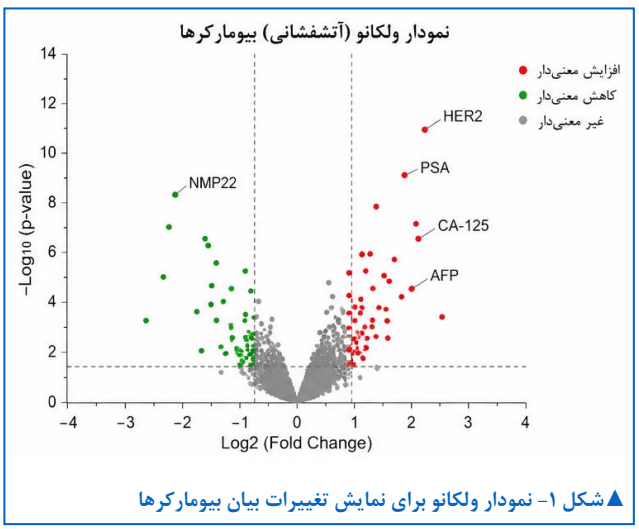
با ۶۵٪ بهبود در درمان‌های بهره‌ور نانو (۱۲۰ بیمار) و دوره پیگیری ۱۰ ماهه، آسیب‌پذیری کم‌تری در عود نشان داده است. در نهایت، CA-۱۲۵ با ۶۲٪ بهبود در شیمی‌درمانی (۳۵۰ بیمار) طی ۱۲ ماه، کاهش قابل توجهی در پیشرفت بیماری داشته است. (جدول۳)

نمودار ولکانو

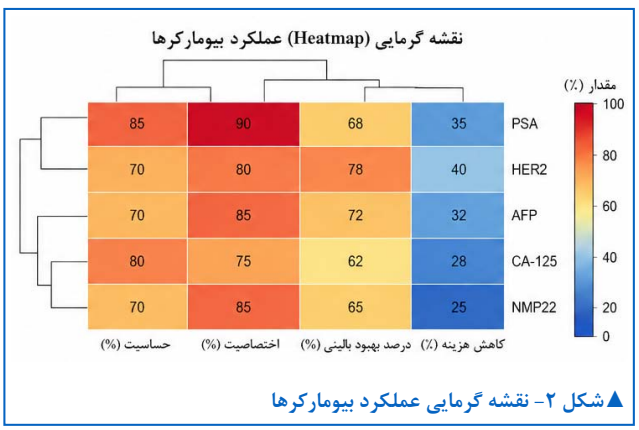
نمودار ولکانو برای نمایش تغییرات بیان بیومارکرها بین نمونه‌های سرطانی و نمونه‌های کنترل ترسیم شد. محور افقی نشان‌دهنده مقدار Log_2 Fold Change و محور عمودی نشان‌دهنده مقدار $-Log_{10}$(p-value) است. هر نقطه نماینگر یک بیومارکر هست. نقاط قرمز بیانگر بیومارکرهایی با افزایش معنی‌دار در سرطان , $p<0.05$ $FC>1$ و نقاط سبز نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار $p<0.05$ $FC<-1$, هستند. نقاط خاکستری بیانگر تغییرات غیرمعنی‌دار هستند. مطابق نتایج، بیومارکرهای HER2 و PSA افزایش بیان بیشتری نشان دادند و از نظر آماری نیز دارای معنی‌داری بالاتری بودند (-log10) p-value بالا در مقابل، NMP22 کاهش بیان معنی‌داری را نشان داد. این یافته‌ها بیانگر نقش بالقوه این بیومارکرها در تشخیص و پایش سرطان است.(شکل۲)

نقشه گرمایی

نقشه گرمایی به‌منظور مقایسه همزمان عملکرد بیومارکرها بر اساس شاخص‌های حساسیت، اختصاصیت، درصد بهبود بالینی و کاهش هزینه درمانی ترسیم شد. شدت رنگ‌ها از مقادیر کمتر تا بیشتر تغییر می‌کند و الگوهای خوشه‌بندی، شباهت عملکردی میان بیومارکرها را نشان می‌دهند. نتایج نشان داد که PSA دارای بیشترین



▲شکل ۱- نمودار ولکانو برای نمایش تغییرات بیان بیومارکرها



▲شکل ۲- نقشه گرمایی عملکرد بیومارکرها

▼جدول ۳- نتایج مطالعات بالینی بیومارکرها

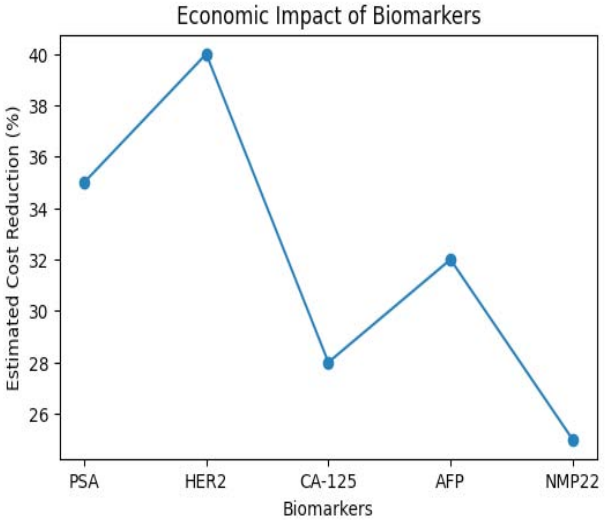
دوره پیگیری	نتایج کلی	درصد بهبود	گروه‌های مورد مطالعه	نوع درمان	بیومارکر
۱۲ ماه	کاهش قابل توجه در پیشرفت بیماری	٪۶۲	۳۵۰ بیمار	شیمی‌درمانی	CA-125
۱۸ ماه	بهبود کیفیت زندگی و کاهش عوارض	٪۶۸	۳۰۰ بیمار	درمان هورمونی	PSA
۲۴ ماه	افزایش بقا و پاسخ به درمان	٪۷۸	۲۵۰ بیمار	درمان هدفمند	HER2
۱۲ ماه	کاهش عوارض جانبی	٪۵۵	۲۰۰ بیمار	درمان ترکیبی	CEA
۱۴ ماه	افزایش بقای کلی بیماران	٪۷۲	۱۵۰ بیمار	ایمونوتراپی	AFP
۱۶ ماه	نشان‌دهنده پاسخ مثبت به درمان	٪۷۰	۱۰۰ بیمار	شیمی‌درمانی ترکیبی	LDH
۱۰ ماه	آسیب‌پذیری کم‌تر در عود بیماران	٪۶۵	۱۲۰ بیمار	درمان‌های بهره‌ور نانو	NMP22
۱۵ ماه	پیش‌بینی پاسخ به درمان	٪۶۰	۸۰ بیمار	ترکیب درمانی با شیمی‌درمانی	MDM2

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

حساسیت و اختصاصیت بوده، در حالی که HER2 بیشترین درصد بهبود بالینی و کاهش هزینه درمان را نشان می‌دهد. همچنین AFP و NMP22 الگوهای عملکردی نسبتاً مشابهی داشتند. این تحلیل می‌تواند در انتخاب بیومارکر مناسب برای اهداف تشخیصی و درمانی مفید باشد.(شکل ۳)

برآورد کاهش هزینه‌های درمانی

نتایج نشان می‌دهد که استفاده از زیست‌نشانگرها می‌تواند به کاهش چشمگیر هزینه‌های درمانی منجر شود. بیشترین کاهش هزینه مربوط به HER2 با حدود ۴۰٪ است که به دلیل امکان درمان هدفمند و کاهش هزینه‌های ناشی از درمان‌های غیرمؤثر می‌باشد. پس از آن، PSA با حدود ۳۵٪ و AFP با حدود ۳۲٪ کاهش هزینه قرار دارند. CA-125 و NMP22 نیز به ترتیب با ۲۸٪ و ۲۵٪ کاهش هزینه، نشان‌دهنده صرفه‌جویی قابل توجه در تشخیص زودهنگام و پایش بیماری هستند. این یافته‌ها تأکید می‌کنند که به‌کارگیری زیست‌نشانگرها علاوه بر بهبود دقت تشخیصی، از نظر اقتصادی نیز مقرون‌به‌صرفه است. (شکل ۱)



▲شکل ۳- برآورد کاهش هزینه‌های درمانی با استفاده از بیومارکرها

بحث

در سال‌های اخیر، بیومارکرها به عنوان ابزارهای حیاتی در تشخیص و مدیریت سرطان مطرح شده‌اند. این بیومارکرها به پزشکان این امکان را می‌دهند که رفتار تومور را پیش‌بینی کنند و درمان‌های هدفمند و شخصی‌شده‌ای را طراحی کنند که متناسب با ویژگی‌های بیولوژیکی تومور هر بیمار باشد. [۱۲] به‌ویژه، اطلاعات مربوط به افزایش بقا، نشان دادن پاسخ به درمان و آسیب‌پذیری نسبت به عود در بیماران به کمک بیومارکرها قابل تحقق است. نتایج مطالعه‌ی بالینی شامل بیومارکرهای مختلف به تحلیل دقیقی از این مقوله می‌پردازد.شواهد نشان می‌دهد که بیومارکر AFP در یک مطالعه روی ۱۵۰ بیمار، ۷۲٪ افزایش بقا را طی ۱۴ ماه پیگیری نشان داده است. این بیومارکر به خودی خود امکان شناسایی بیماران با پیشرفت بیماری را فراهم می‌کند و از این رو، به طور فزاینده‌ای در آینده درمان‌های سرطان مورد استفاده قرار خواهد گرفت، AFP بیان CD133/CD44 و EPCAM را با فعال کردن مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT تنظیم می‌کند و در نتیجه گسترش LCSCها را ارتقا می‌دهد. علاوه بر این، AFP می‌تواند به طور مستقیم بیان پروتئین های نشانگر LCSCs K19 و CXCR4 را افزایش دهد تا پیشرفت سرطان کبد را تسریع کند [۱۳، ۱۴].

NMP22 یک پروتئین دستگاه میتوزی هسته‌ای تقریباً ۲۴۰ کیلو دالتون (به نام NuMA) است که شامل نواحی کروی سر و دم است که توسط یک ناحیه میله مارپیچ مرکزی از هم جدا شده‌اند. NMP22 یک پروتئین داخلی غیر کروماتین در هسته است که در همانندسازی DNA، بیان ژن و رونویسی RNA نقش دارد. سطح NMP22 در هسته سلول های سرطان خون در مقایسه با سلول های طبیعی ۲۵ برابر افزایش می‌یابد و معمولاً برای تشخیص زودهنگام و نظارت بر سرطان استفاده می‌شود. مقدار متوسط NMP22 ادرار برای تومورهای بدخیم و خوش خیم مثانه نیز گزارش شد. مسیر سیگنالینگ کلیدی

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

است که به توسعه، پیشرفت و متاستاز آن کمک می‌کند. برخی از مهمترین مسیرها فعال کننده آن عبارتند از:مسیر PI3K/AKT/mTOR،RAS/RAF/MEK/ERK، Wnt/β-Catenin،Notch،TGF-β، NF-kB، EREG/EGFR. نشانگرNMP22، در بررسی ۱۲۰ بیمار، نشان‌دهنده آسیب‌پذیری کمتری در عود بیماران بوده و ۶۵٪ کارایی داشته و در ۱۰ ماه پیگیری اطلاعات ارزشمندی ارائه می‌دهد.(۱۵) در واقع، این بیومارکر به کاهش نرخ عود در بیماران کمک می‌کند، نشان‌دهنده این است که ارتقاء درمان‌های مبتنی بر نانو می‌تواند نتایج بهتری برای بیماران داشته باشد [۱۶].

نتایج به‌دست آمده از این تجزیه و تحلیل‌ها حاکی از آن است که بیومارکرهای ذکر شده نه‌تنها در تشخیص و پیش‌بینی رفتار تومور موثرند، بلکه به عنوان ابزارهای کلیدی در درمان‌های هدفمند و شخصی‌شده عمل می‌کنند. به عنوان مثال، نگرش به ارتباط میان HER2 و نوع سرطان پستان نمایان می‌کند که درمان‌های هدفمند بر مبنای این بیومارکر می‌توانند تأثیر بسزایی در کاهش پیشرفت بیماری داشته باشند، HER2 (گیرنده ۲ فاکتور رشد اپیدرمی انسانی) یک بیومارکر حیاتی در برخی از سرطان ها، به ویژه سرطان سینه است. این یک گیرنده تیروزین کیناز است که پس از دیمریزاسیون (اغلب با HER3 هترودیمرها را تشکیل می دهد)، تحت اتوفسفوریلاسیون دم C ترمینال خود قرار می‌گیرد. این چندین مسیر سیگنال دهی پایین دست را فعال می‌کند، عمدتاً مسیر PI3K/AKT، که بقا و تکثیر سلولی را ارتقا می‌دهد و مسیر RAS-MAPK، که در درجه اول تقسیم و تمایز سلولی را هدایت می‌کند [۱۷].

به همین ترتیب، PSA، که به طور معمول برای سرطان پروستات استفاده می‌شود، نیز نشان‌دهنده رفتار تومور و پاسخ به درمان در مردان مبتلا به این نوع سرطان است، با توسعه سریع زیست شناسی مولکولی و ژنومیک، مشخص شده است که پاتوژنز مولکولی سرطان پروستات بسیار پیچیده است. نقش سیگنال دهی رسپتورهای آندروژنی در توسعه و پیشرفت سرطان پروستات به خوبی ثابت شده است و بر انتقال سلول‌های سرطانی از مرحله وابسته به آندروژن به مرحله "Castration-resistant" یا مقاوم به کاستراسیون(به وضعیتی اشاره دارد که در آن سرطان پروستات به رغم کاهش سطح تستوسترون (هورمون مردانه) از طریق درمان‌های هورمونی، همچنان به رشد و گسترش خود ادامه می‌دهد) تأثیر می‌گذارد. فعال‌سازی مسیر NF-kB و اهداف پایین‌دست بعدی به پیشرفت و متاستاز سرطان پروستات کمک می‌کند و مسدود کردن مسیر NF-kB با سرکوب رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز همراه است. مسیرهای سیگنالینگ EGFR/Akt یا EGFR/ MARP برای حفظ بقای سلولی در سرطان پروستات حیاتی هستند و اختلال در فعال سازی EGFR می تواند رشد تومور و نئوواسکولاریزاسیون را مهار کند. گزارش شده است که تنظیم زدایی در بیان عوامل پایین دست مسیرهای پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن PI3K/ و RAS/ میتوژن (MAPK) به رشد و توسعه PCa کمک می کند. Wnt5، یک لیگاند حیاتی که مسیر مستقل از β-کاتنین را در سیگنال دهی Wnt فعال می کند، تکثیر سریع و متاستاز PCa را ترویج می‌کند. بیان بیش از حد گیرنده انسولین IGF1R باعث رشد تومور و افزایش رگزایی در سلول‌های سرطان پروستات انسانی می‌شود [۱۸]. در نهایت، ارتباطات بین بیومارکرها و مسیرهای بیوشیمیایی می‌تواند به دلیل تاثیرات عمیق‌تری که در توسعه روش‌های درمانی نوآورانه و طراحی درمان‌های شخصی دارد، نقش داشته باشد. شرایطی که در آن بیومارکرها با اهداف درمانی در ارتباط هستند، مانند توزیع و عملکرد ژن‌ها، می‌تواند به ما کمک کند تا درمان‌های هدفمند بهتری برای بیماران خاص خلق کنیم. به عنوان مثال، بررسی مسیرهای سیگنال‌دهی که در معیارهای رشد و بقا سلول‌های سرطانی درگیرند، روشن می‌سازد که درمان‌های ترکیبی می‌توانند کارایی بیشتری را در مقایسه با درمان‌های منفرد ارائه دهند.

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های این مطالعه، زیست‌نشانگرهای مورد بررسی (CA-125, PSA, HER2, AFP, NMP22) با حساسیت و اختصاصیت قابل قبول، نقش مؤثری در تشخیص زودهنگام، پیش‌بینی پاسخ به درمان و پایش بیماری دارند. بالاترین عملکرد تشخیصی مربوط به PSA (حساسیت ۸۵ درصد و اختصاصیت ۹۰ درصد) و بیشترین تأثیر بالینی-اقتصادی مربوط به HER2 (۷۸ درصد بهبود درمان و ۴۰ درصد کاهش هزینه) بود.

پیشنهادات

۱- گنجاندن بیومارکرها در بسته‌های پوشش بیمه: با توجه به صرفه‌جویی اقتصادی قابل‌توجه (به‌ویژه HER2 و PSA)، توصیه می‌شود آزمایش‌های تشخیصی مبتنی بر این بیومارکرها در پوشش بیمه‌های پایه و تکمیلی قرار گیرد.

۲- استفاده از رویکرد پانل چندنشانگری (Multi marker panel): ترکیب بیومارکرهای مکمل (مثلاً CA-125 با NMP22 یا AFP با HER2) می‌تواند دقت تشخیصی را افزایش داده و از درمان‌های غیرضروری جلوگیری کند.

۳- طراحی الگوریتم‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده: بر اساس مسیرهای سیگنال‌دهی شناسایی‌شده (به‌ویژه PI3K/AKT مشترک در CA-125 و NMP22)، طراحی درمان‌های ترکیبی هدفمند برای غلبه بر مقاومت دارویی توصیه می‌گردد.

۴- ایجاد پایگاه داده ملی بیومارکرها: جهت استانداردسازی و اعتبارسنجی بین‌مرکزی، پیشنهاد می‌شود سامانه‌ای ملی برای ثبت و تحلیل داده‌های بیومارکرها در ایران راه‌اندازی شود.

تأییدیه اخلاقی: موردی گزارش نشده است.
تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌کنند هیچ تعارض منافعی وجود ندارد.
مشارکت نویسندگان: حسین عفت پناه: نوشتن مقاله ۴۰٪؛ دانیال سرلک: محاسبات دادها ۱۰٪؛ آناهیتا بهمنجه: نگارش مقاله ۸٪؛ محمدجواد حسین تهرانی: آنالیز دادها ۱۰٪؛ رجب مردانی: سوپروایزر، نگارش مقاله، ویرایش مقاله ۳۲٪.
منابع مالی: نویسندگان بیان می‌کنند که هیچ کمک مالی دریافت نکردند.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021;149(4):778-89. doi: 10.1002/ijc.33588.
3. Amiri-Dashatan N, Koushki M, Ahmadi NA, Ahmadi H, Rezaei Tavirani M. Diagnostic and Prognostic Value of miR-451 Expression in Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2024;25(6):1903-10. doi: 0.31557/APJCP.2024.25.6.1903.
4. Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, Diehn M, André F, Roy-Chowdhuri S, et al. Cancer biomarkers: Emerging trends and clinical implications for personalized treatment. Cell. 2024;187(7):1617-35. doi: 10.1016/j.cell.2024.02.041.
5. Amiri Dash Atan N, Koushki M, Rezaei Tavirani M, Ahmadi NA. Protein-Protein Interaction Network Analysis of Salivary Proteomic Data in Oral Cancer Cases. Asian Pac J Cancer Prev. 2018;19(6):1639-45.
6. Wang D-R, Wu X-L, Sun Y-L. Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: response versus non-response. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):331. doi: 10.1038/s41392-022-01136-2.
7. Jiménez-Santos MJ, García-Martín S, Fustero-Torre C, Di Domenico T, Gómez-López G, Al-Shahrour F. Bioinformatics roadmap for therapy selection in cancer genomics. Mol Oncol. 2022;16(21):3881-908. doi: 10.1002/1878-0261.13286.
8. Gambardella V, Tarazona N, Cejalvo JM, Lombardi P, Huerta M, Roselló S, et al. Personalized Medicine: Recent Progress in Cancer Therapy. Cancers (Basel). 2020;12(4):1009. doi: 10.3390/cancers12041009.
9. Ma S, Funk CC, Price ND. Systems approaches to molecular cancer diagnostics. Discov Med. 2010;10(55):531-42.
10. Anashkina AA, Leberfarb EY, Orlov YL. Recent Trends in Cancer Genomics and Bioinformatics Tools Development. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12146. doi: 10.3390/ijms222212146.

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]

11. Hasanlu M, Amiri-Dashatan N, Farahani M, Koushki M, Ahmadi H, Parsamanesh N, et al. Comprehensive Analysis of the Expression, Prognosis, and Immune Infiltrates for Chromodomain-Helicase-DNA-Binding Proteins in Breast Tumor. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2024;25(5):1547-58. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.5.1547.
12. Ghose A, McCann L, Makker S, Mukherjee U, Gullapalli SVN, Erekkath J, et al. Diagnostic biomarkers in ovarian cancer: advances beyond CA125 and HE4. Ther Adv Med Oncol. 2024;16:17588359241233225. doi: 10.1177/17588359241233225.
13. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2022;28(2):216-29. doi: 10.3748/wjg.v28.i2.216.
14. Chen J, Zou X. Prognostic significance of lactate dehydrogenase and its impact on the outcomes of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2023;13:1247444. doi: 10.3389/fonc.2023.1247444.
15. Papavasiliou E, Sills VA, Calanzani N, Harrison H, Snudden C, di Martino E, et al. Diagnostic Performance of Biomarkers for Bladder Cancer Detection Suitable for Community and Primary Care Settings: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2023;15(3):709. doi: 10.3390/cancers15030709.
16. Wang W, Albadari N, Du Y, Fowler JF, Sang HT, Xian W, et al. MDM2 Inhibitors for Cancer Therapy: The Past, Present, and Future. Pharmacol Rev. 2024;76(3):414-53. doi: 10.1124/pharmrev.123.001026.
17. Shin I. HER2 Signaling in Breast Cancer. Adv Exp Med Biol. 2021;1187:53-79. doi: 10.1007/978-981-32-9620-6_3.
18. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2020;58(3):326-39. doi: 10.1515/cclm-2019-0693.

[DOI: 10.66224/ihio.9.1.7]