

ارزیابی تومور مارکر TPS به منظور پیش آگهی و کنترل سیر درمان در مبتلایان به سرطان پستان

علیرضا صالحی نوده^{۱*}، شهرروز غفوری^۲، دکتر سید علیرضا رضوی^۳، دکتر سید عباس میرشفیعی^۴

چکیده

زمینه و هدف: بیماری مهلک سرطان پستان از بیماری های قلبی عروقی مهم ترین علت مرگ و میر در بسیاری از کشورهای در حال توسعه منجمله ایران است. در این میان سرطان پستان شایع ترین نوع سرطان در میان زنان است. تومور مارکر TPS یا Tissue Polypeptide specific Antigen یکی از انواع تومور مارکرهایی است که به سبب ویژگی های منحصر به فرد فیزیولوژیک خود مانند سهولت در اندازه گیری مقدار آن در سرم مبتلایان به انواع سرطان ها مورد توجه خاص قرار گرفته است. این تحقیق به منظور ارزیابی تومور مارکر TPS در پیش آگهی، کنترل درمان و پیگیری سیر بیماری در مبتلایان به سرطان پستان صورت گرفت.

روش بررسی: اندازه گیری میزان TPS بر روی ۳۴ نفر انجام گردید، از این تعداد ۲۸ فرد سالم و ۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان بودند. نمونه گیری به طور معمول در سه نوبت و بسته به روش درمان انجام گرفت. نمونه ها، شامل دو تا سه میلی لیتر از سرم بیماران و افراد سالم بود که به روش ELISA میزان TPS در آنها اندازه گیری شد.

یافته ها: نتایج این تحقیق در مبتلایان به انواع سرطان سینه نشان داد که اندازه گیری میزان TPS در سرم نه تنها می تواند جنبه پیش آگهی بیماری را داشته باشد بلکه می تواند در کنترل درمان و پیگیری بیماری نیز پزشک معالج را یاری دهد.

بحث و نتیجه گیری: تولید پلی کلونال آنتی بادی بر علیه آنتی ژن های خانواده TPS و با طراحی الگویی مناسب جهت به کارگیری این آنتی بادی می توان آزمایشات سرولوژیکی لازم را جهت تشخیص و ارزیابی روند سرطان پستان راه اندازی نمود.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، تومور مارکر TPS، روش الیزا

* نویسنده مسئول:

علیرضا صالحی نوده:

دانشکده بهداشت دانشگاه علوم

پزشکی تهران

Email: arsen 51 @ yahoo .com

- دریافت مقاله: بهمن ماه ۱۳۸۶ - پذیرش مقاله: اسفند ماه ۱۳۸۶

مقدمه

این امر بخصوص در ارتباط با بیماری هایی نظیر سرطان ها که هنوز راه حل قطعی و مشخصی برای درمان آنها وجود ندارد از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است، تا جایی که تأخیر در تشخیص زود هنگام این دسته از این بیماریها به میزان قابل توجهی اثر اقدامات درمانی را کاهش می دهد. یکی از روش های رایجی که برای تشخیص سرطان به کار گرفته می شود، روش های آزمایشگاهی است که معمولاً با استفاده از تومور مارکرها صورت می گیرد. سلولهای

سرطان پستان یکی از شایع ترین انواع سرطان ها در دنیا است (۱). از سوی دیگر معمولاً تشخیص بیماری در مراحل اولیه آن از اهمیت قابل ملاحظه ای برخوردار است.

^۱ کارشناس ارشد ایمونولوژی گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی

تهران

^۲ کارشناس ارشد ایمونولوژی گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت

^۳ دانشیار ایمونولوژی گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت

^۴ استاد ایمونولوژی گروه پاتوبیولوژی دانشکده بهداشت

تومورمارکرها می توان به سطح تومور پی برد (۷، ۶). آخرین گروه، تومورمارکرها می هستند که با اندازه گیری آنها می توان میزان زوال و نابودی تومور را پیدا کرد. با مطالعه تومورمارکرها می مرتبط با تزايد سلولی منجر به پیدا کردن یک آنتی ژن مشترک تومورال به نام های TPS و TPA گردید (۸) و از طرف دیگر مشخص شد که اندازه گیری هر دوی این تومورمارکرها ارتباط مستقیمی با پروليفراسيون سلولی دارند با این تفاوت که تومورمارکر TPS برخلاف TPA ارتباط مستقیمی با سنتز DNA در سلول های سرطانی دارد (۹، ۱۰، ۱۱). تحقیقات انجام شده در مورد TPS در طی چند سال اخیر نشان دهنده کارایی خوب این تومورمارکر در تشخیص بدخیمی، پیگیری بیمار در ضمن درمان و همین طور تعیین مرحله بدخیمی ها در بعضی سرطان ها کاربرد دارد (۱۲). TPS در حین فرآیند تقسیم سلولی به خارج از سلول ترشح شده که مقدار آن را می توان در سرم و ادرار براساس نوع بیماری اندازه گیری کرد (۱۳). در یک مقایسه بین این تومورمارکر و ۱۳ تومورمارکر مختلف دیگر در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان های مختلف نشان داد که تغییرات کمی سریع در بین مارکرها در حین درمان فقط در مورد TPS دیده می شود (۷). نتایج اندازه گیری های TPS در سرطان های مختلفی نظیر سینه، مثانه، کلیه و سرطان های دستگاه تنفس نشان دهنده توانایی این تومورمارکر به عنوان یک تومورمارکر عمومی برای سنجش میزان پروليفراسيون سلول های تومورال در درمان و پیش آگهی انواع بدخیمی ها می باشد (۹، ۱۴، ۶). هدف از این مطالعه بررسی نقش TPS در سرطان سینه به عنوان یک تومورمارکر عمومی برای سنجش میزان پروليفراسيون سلول های تومورال در درمان و پیش آگهی این بیماری است.

بافتهای مختلف بدن با اعمال مختلف دارای متابولیت های گوناگونی هستند و می توانند آنتی ژن هایی را عرضه کنند که عامل تمایز این سلول ها از سایر سلول ها گردد (۵، ۴، ۳، ۲). این مطلب در مورد سلول های سرطانی نیز مصداق داشته و با توجه به تحقیقات وسیعی که انجام گرفته متابولیت ها و آنتی ژن هایی از این سلول ها مورد شناسایی قرار گرفته که مختص و یا مشترک بین دسته ای از این سلول هاست (۶). تعداد مارکرها محدود بوده و گاه یکی از این مارکرها را در چندین نوع سرطان مختلف می توان شناسایی نمود. تکنیک شناسایی این مارکرها پس از دست یابی به تکنیک منوکلونال آنتی بادی به سرعت پیشرفت نموده و هم اکنون از روش هایی مانند EIA و ELISA و IRMA برای سنجش این تومورمارکرها استفاده می شود (۵). تحقیقات بعدی نشان می دهد تنها تعداد اندکی از این مارکرها محدود به سلول های سرطانی است که می توان از آنها برای تشخیص افتراقی سرطان های مختلف استفاده نمود. از سوی دیگر، بعضی از این تومورمارکرها چنان سودمند هستند که علاوه بر تشخیص افتراقی می توان با پیگیری بیمار به میزان موفقیت درمان نیز پی برد (۳). در حال حاضر تومورمارکرها را به سه گروه مجزا تقسیم می کنند. گروهی از تومورمارکرها که می توانند میزان تکثیر سلولی را مشخص نمایند. در این دسته تومورمارکرها می توان TPS و TPA قرار داد که با استفاده از الیزا مقدار آنها سنجیده می شود. گروهی از تومورمارکرها نیز مربوط به سلول های لایه میانی تومورها بوده و از سلول های زنده که قابلیت تقسیم شدن ندارند ترشح می گردند. این سلول ها معمولاً موادی را تولید می کنند که اغلب به طور واضح مربوط به سلول های مبدأ تومور می باشند. در این دسته تومورمارکهایی چون CEA, PSA, PAP را می توان نام برد (۷). با اندازه گیری این

روش بررسی

نمونه های جمع آوری شده برای آزمایش الیزا از بیماران مبتلا به سرطان پستان که بیماری آنها توسط روشهای جاری تشخیصی مانند سونوگرافی تشخیص داده شده بود به همراه افراد بالغ طبیعی در تابستان سال ۱۳۸۴ فراهم گردید. نمونه های بیماران از مرکز کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) و نمونه های طبیعی از بخش ایمونولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. به طور کلی ۳۴ نمونه سرمی برای ارزیابی میزان TPS تهیه شد که از این تعداد ۶ نمونه مربوط به بیماران و ۲۸ نمونه آن به افراد طبیعی تعلق داشت. نمونه گیری از بیماران در طی مراحل مختلف درمانی از جمله قبل و بعد از جراحی صورت گرفت. در هر بار نمونه گیری ۲ تا ۳ میلی لیتر خون سیاهرگی گرفته شده و پس از جمع آوری برای جداسازی سرم به آزمایشگاه منتقل شد. برای جداسازی سرم ابتدا خون را به وسیله سرنگ و به آرامی به درون لوله های آزمایش در پیچ دار ریخته و به مدت نیم ساعت در دمای اتاق نگهداری گردید و سپس به وسیله اسپاتول لخته از سرم با دقت جدا شد. سپس سرم رویی را پس از ۲۰ دقیقه و با سرعت ۶۰۰ دور بر دقیقه سانتریفوژ کرده به آرامی به وسیله پپیت پاستور برداشته و در ویال های دو میلی لیتری ریخته و در فریزر منهای ۷۰ درجه سانتیگراد تا روز آزمایش نگهداری گردید. اندازه گیری TPS در سرم بیماران به وسیله روش الیزا و کیت مخصوص سنجش TPS ساخت شرکت BEKI DIAGNOSTIC AB کشور سوئد و براساس دستورات عمل آن صورت گرفت.

یافته ها

در گروه مبتلایان به سرطان سینه ۶ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند که نتایج آن در جدول شماره ۱ آمده است. انجام بیوپسی بعد از عمل جراحی در مورد بیمار شماره ۵ که خانمی ۲۲ ساله بود و قبلاً نیز شیمی درمانی شده بود حاکی از وجود یک کانون تومورال مهاجم در حال پیشرفت به طرف غدد زیربغل بود. همچنین میزان TPS در طی درمان و بعد از عمل جراحی در سرم این بیمار نشان داد که کانون تومورال هنوز به فعالیت خود ادامه می دهد. در مورد بیمار شماره ۶ که خانمی ۴۰ ساله بود پاسخ بیوپسی بعد از عمل جراحی وجود یک تومور خوش خیم را در این افراد نشان می داد. میزان TPS در این بیمار نیز حاکی از یک تومور خوش خیم بود که بعد از برداشته شدن آن نیز میزان TPS تا حد طبیعی کاهش پیدا کرد. از سوی دیگر نتایج ارزیابی TPS در سرم افراد سالم نشان داد میانگین TPS موجود در سرم این افراد برابر ۳۱/۱۴ واحد در لیتر است که نزدیک به استاندارد شرکت تولید کننده این کیت یعنی ۳۵ واحد در لیتر بود.

جدول شماره ۱: میزان TPS اندازه گیری شده با روش الیزا در بین ۶ بیمار مبتلا به سرطان پستان در زمان های قبل از جراحی (یک هفته پس از جراحی) و قبل از مرخص شدن (سه هفته پس از جراحی) بر حسب واحد در لیتر. خط تیره به مفهوم عدم انجام آزمایش می باشد.

ردیف	قبل از جراحی	یک هفته پس از جراحی	سه هفته پس از جراحی
۱	۷۷	-	-
۲	۵۸	-	-
۳	۵۱	۵۰	-
۴	۳۵۵	۱۲۵	-
۵	۳۹۰	۱۲۸	۱۴۰
۶	۵۲	۳۸	۳۰

بحث و نتیجه گیری

استفاده از آنها را مشکل می سازد. بخصوص اینکه این معایب در مراحل بعد از درمان که بیمار احتیاج بیشتری به پیش آگهی نسبت به احتمال عود مجدد کانون های تومورال باقی مانده دارد آشکار می گردد. در حالی که تومورمارکرها و بخصوص TPS فاقد این نقص بوده و می توانند عود مجدد کانون های تومورال باقی مانده را به خوبی نشان دهند. در حال حاضر هزینه بالای استفاده از تومورمارکرها در کشورمان برای پیش آگهی و کنترل سیر بیماری پس از درمان باعث می گردد که افراد کمتری قادر به استفاده از این آزمایشات در جهت کنترل بیماری باشند، اما با توجه به جدا نمودن این مارکر از مایع رویی کشت سلول های رده های بدخیم می توان زمینه تولید پلی کلونال آنتی بادی بر علیه این مارکر و تهیه کیت های آزمایشگاهی مناسب راه اندازی این آزمون در داخل کشور برای کاهش هزینه های مربوط به این آزمایشات را فراهم نمود. امید است که دیگر پژوهشگران که در این زمینه فعالیت دارند با استفاده از اطلاعات موجود بتوانند گامی در جهت راه اندازی این نوع آزمون های تشخیصی بردارند تا نهایتاً قدم های مثبتی در جهت کنترل و مهار این بیماری مهلك برداشته شود.

اندازه گیری TPS یکی از روش های جدید در تشخیص بیماران مبتلا به سرطان می باشد. با استفاده از این تومورمارکر می توان نه تنها در تشخیص مراحل اولیه بیماری بلکه در پالیش بیماری استفاده کرد. لذا در این تحقیق سعی شده با استفاده از این تومورمارکر در جهت نیل به اهداف مذکور اقدام گردد، زیرا همان طور که در قسمت نتایج مشاهده شد میزان TPS اندازه گیری شده در گروه افراد طبیعی در مقایسه با گروه بیماران به میزان قابل توجهی پایین و محدود بود و در حقیقت می توان بین این دو گروه مرز مشخصی قایل شد. در این تحقیق اندازه گیری TPS در شش بیمار مبتلا به سرطان پستان به منظور تأیید داده های سایر محققان انجام گردید که با وجود کم بودن تعداد بیماران می توان سرطان پستان از این تومورمارکر به عنوان یک ابزار سودمند برای پیش آگهی و پیگیری درمان استفاده نمود. با توجه به اطلاعات به دست آمده TPS می تواند به عنوان یک آزمون با ارزش در تشخیص و پالیش مراحل مختلف سرطان به کار گرفته شود زیرا به دلیل تقسیم نامحدود سلول های سرطانی و ارتباط مستقیم غلظت سرمی TPS با تکثیر سلول های سرطانی (میتوز) می توان از آن به عنوان یک عامل ارزشمند در تشخیص اولیه و اثربخشی درمان های مختلف سرطان استفاده نمود. با توجه به نتایج مزبور که در تشخیص بیماران مبتلا به سرطان پستان در این تحقیق ارائه گردید و نتایج سایر تحقیقات به عمل آمده می توان امیدوار بود که در آینده این تومورمارکر به عنوان یک ابزار شناسایی دقیق در همه انواع تومورها مورد استفاده قرار گیرد، زیرا روش های دیگری که هم اکنون در تشخیص سرطان مورد استفاده قرار می گیرند از قبیل سونوگرافی، عکس برداری به وسیله اشعه ایکس و بیوپسی هر یک معایب خاص خود را دارد که عملاً

1. Vahdaninia M, Montazery A. Breast cancer in Iran: a survival analysis. *Asian pas J cancer prev.* 2004 8: 386-92.
2. van Dalen A. TPS monitoring in metastatic breast cancer. *Int J Biol markers.* 1999 Jan-mar; 14(1):45-8.
3. Giai M, Roagna R, Ponzone R, Biglia N, Sgro L, Perona M, et al. TPS and CA 15.3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1996 Mar-Apr; 16(2):875-81.
4. Markowska J. Tumor markers in cervical cancer. *Ginekolog pol.* 2007 sep; 78(9):715-8.
5. Zervoudis S, Peitsidis P, Latrakis G, Panourgias E, Koureas A, Navrozoglou I, et al. Increased Levels of tumor Markers in the follow-up of 400 patients with breast Cancer without recurrence or metastasis. Interperation of false-Positive results. *J BUON.* 2007 Oct-Dec; 12(4): 487- 92.
6. Bjorklund B, Bjorklund V. Antigenicity of poold human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique: presence of an insoluble heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1957;10(3):153-84.
7. D'Alessandro R, Roselli M, Ferroni P, Mariotti S, Spila A, Aloe S, et al. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS): a complementary tumor marker to CA 15-3 in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001 Jul; 68(1): 9-19.
8. Vizcarra E, Liuch A, Cibrian R, Jarque F, Garcia-conde J. CA 15.3, CEA and TPS tumor mawkers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1994; Nov-Dec; 51(6): 491- 6.
9. Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R. Determination of serum tumor markers TPS and CA 15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1996 Jul-Aug; 16(4B): 2169-72.
10. Somigliana E, Vigano P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004 Aug; 19(8): 1871-6.
11. Madersbacher,s. TPS in prostate cancer. *Akt Urol.* 1993; 24: 36-39.
12. Eskelinen M, Hippleainen M, Kettunen J, Salmela E, Penttila I, Alhava E. Clinical value of serum tumor markers TPS, TPS, TAG 12, CA 15-3 and MCA in breast Cancer diagnosis: results from a prospective study. *Anticancer Res.* 1994 Mar-Apr; 14(2B): 699-703.
13. Salehi Nodeh AR, GHaffori SH, Alimohamadian MH., Sarrafnejad A, Mir Shafiel A. Assessment of TPS tumor marker with ELISA for early detection and monitoring of gastrointestinal cancers. *Tehran University Mediclal Journal.* 2007 Feb; 64(11): 25-31.
14. Hwa HL, Kuo WH, Chang LY, Wang MY, Tung TH, Chang KJ, et al. Prediction of breast cancer and lymph node metastatic status with tumour markers using logistic regression models. *J Eval Clin Pract.* 2008 Apr; 14(2):275-80.