مارکرهای سرطانی در یک نگاه

سمیه چاوشی[۱]، سعید حیدری کشل[۲،۱] *، مصطفی رضایی طاویرانی[۱]، مریم ابراهیمی[۳]، احمد اعتدالی[۴]، رضا رئیسی الساداتی[۱]، رضا روزافزون[۳]، هدی بهرامی[۳]، راضیه امینی[۵]، کوروش سلیمان نژاد[۶]

۱) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۲) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

۳) گروه مهندسی بافت، دانشکده فن آوری های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۵) گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان

۶) گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۲/۵/۱٤

چکیده

تومور مارکرها موادی هستند که در مایعات بدن مثل خون، ادرار، سرم و بافت های بدن وجود دارند و در افراد مبتلا به سرطان در بافت های مختلف افزایش می یابند. اکثر تومور مارکرها پروتئین هستند که یا در پاسخ به تغییرات در شرایط سرطانی افزایش می یابند و یا توسط خود سلول های سرطانی ساخته می شوند. اما اکثر تومور مارکرها جزء ترکیبات طبیعی سلول های نرمال هستند که در شرایط طبیعی در حد کمی از سلول وجود دارند و در اثر ایجاد سرطان دچار افزایش بیان شده و میزان آن ها در خون و مایعات بدن و یا در بافت ها بالا می رود. مقاله حاضر به طور تفصیلی به بررسی و مرور جدیدترین یافته در مورد بیومارکر سرطانی با استفاده از تکنولوژی پروتئومیکس، خواهد پرداخت.

واژه های کلیدی: سرطان، مارکر، تومور مارکر، مایعات بدن

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران،کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران

Email: Saeed_Heidari@spu.ir

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

مقدمه

تومور مارکر را می توان به عنوان ملکولی در نظر گرفت که احتمال وجود سرطان را تعیین می کند و یا اطلاعاتی درباره احتمال و رفتار سرطان مثل متاستازی شدن و گسترش آن و احتمال عود و برگشت سرطان در اختیار ما قرار می دهد.(۱)

تومور مارکرها به دو کلاس اصلی tissue-specific وcancer-specific تقسیم می شوند که کلاس اول مربوط به آن دسته از تومور مارکرها می شود که ردیابی آن ها نشان دهنده وجود تومور در بافت توموری بدن می باشد. آن ها هم چنین می توانند در پیگیری درمان بیماران، میزان گسترش تومور و میزان پاسخ به درمان کاربرد داشته باشند. از این کلاس می توان به CEA ،CA125 وCA19-9 اشاره کرد. کلاس cancer-specific مربوط به آن دسته از تومور مارکرها می شوند که ردیابی آن ها نشان دهنده وجود بافت توموری در بافت خاصی که تومور در آن گسترش یافته، می باشد. این دسته از تومور مارکرها احتمال دارد در شرایط غیر توموری نیز افزایش یابد. از این دسته می توان به PSA ،AFP،GCC و beta- globulin اشاره کرد.(۲)

به طور کلی ۵ نوع اصلی تومور مارکر وجود دارد:

۱-آنزیم الکالین فسفو فسفاتاز، PSA و...

۲-رسپتور بافتی:PR،ER،GCC و...

۳-آنتی ژن: CA125،CA19-9 ،CEA و...

۴- آنکوژن: Ras، Myc و...

۵-هورمون: HCG، کلسیتونین و....(۳)

تاریخچه تومور مارکرها

اولین تومور مارکر مدرن که برای بررسی سرطان مورد استفاده قرار گرفت HCG(human chronic gonadotrpin) بود که برای تست prognancy استفاده می شد. میزان بالای این مارکر در خون افراد ممکن است علامتی از سرطان های مربوط به جفت که gestational trophoblastic disease (GTD) نامیده می شوند، باشد. بعضی از انواع سرطان های رحم و testicular که در آن سلول های تولیدمثلی germ cell دچار سرطان می شوند باعث تولید این مارکر می گردند.(۴)

هدف از جستجو و تحقیق در زمینه تومور مارکرها رسیدن به نقطه ای است که روزی بتوان توسط یک تست خون به وجود سرطان پی برد و هر یک از انواع سرطان را توسط این تست شناسایی کرد. این تست ساده خون علاوه بر ردیابی سرطان در فازهای اولیه می تواند از بروز میلیون ها مرگ در سال جلوگیری کند. اولین موفقیت برای دستیابی به تست خون شناسایی سرطان در سال ۱۹۶۵ بود که CEA(cancer emberonin antigen) در خون افراد مبتلا به سرطان کولون شناسایی شد. تا اواخر ۱۹۷۰ چندین تست خون دیگر برای انواع مختلف سرطان ها شناسایی و کشف شد. از جمله مارکر CA19.9 برای سرطان کولون و پانکراس، CA15-3 برای سرطان سینه و ca125 برای سرطان رحم بود. به دنبال آن مارکرهای دیگر نیز شناسایی شد که به علت عدم مزیت نسبت به مارکرهای کنونی مورد بررسی بیشتر قرار نگرفت،(۵). اما هیچ یک از این مارکرها هدف اصلی جستجوی مارکر را که شناسایی سرطان در فازهای اولیه می باشد به دلایل زیر تامین نکرد:

۱- اکثر افراد مقدار کمی از این مارکرها را در خون خود دارند و این شناسایی سرطان در فازهای اولیه را مشکل می کند.

۲- مقدار این مارکرها زمانی بالاتر از حد نرمال می روند که از زمان بروز سرطان زمان زیادی می گذرد.

۳- بعضی افراد با این که دچار سرطان شده اند اما افزایش میزان این مارکرها در خونشان مشاهده نمی شود.

۴- تنها بالا بودن میزان این مارکرها در خون علت وجود سرطان نمی باشد. به عنوان مثال مارکر CA125 در زنانی دارای شرایط gynecologic هستند نیز بالا می رود.

به دلایل ذکر شده در بالا هدف اصلی ردیابی سرطان در فازهای اولیه تامین نشد و بررسی این مارکرها برای تشخیص و بررسی پاسخ افراد به درمان هم چنین میزان برگشت بیماری بعد از درمان مفید می باشد،(۵). مهم ترین و تنها مارکری که برای Screen استفاده می شودPSA(prostate specific antigen) بود که از اوایل دهه ۱۹۹۰ به عنوان یک مارکر

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

screen برای فازهای اولیه سرطان پروستات استفاده می شود و به دو دلیل تاکنون از این مارکر استفاده می شود .اول این که این مارکر فقط توسط سلول های پروستات ساخته می شود و شناسایی این مارکر در فرد نشان دهنده وجود مشکل در پروستات می باشد و دوم این که میزان این مارکر در شروع سرطان افزایش می یابد که می تواند به شناسایی سرطان پروستات در فازهای اولیه کمک کند.(۶)

کاربردهای تومور مارکرها

اکثر تومور مارکرها این پتانسیل را دارند که در موارد ذکر شده در زیر برای تشخیص و پیشگیری و حتی در بعضی موارد برای درمان مورد استفاده قرار بگیرند. در این جا به بعضی از نقش و کاربردهای تومور مارکرها می پردازیم:

غربالگری تومورهای بدخیم در فاز اولیه: علی رغم محدودیت ها و عدم اختصاصیت تومور مارکرها در بررسی تومورهای بدخیم در فازهای اولیه تشکیل، چندین تومور مارکر در حال حاضر این پتانسیل را دارند که در تست های غربالگری استفاده شوند که شامل vanillymandelic acid و homovanellic acidدر غربالگری نوزادان مبتلا به نوروبلاستوما،(۷)، AFP برای سرطان سلول های کبدی، CA125 برای افراد مبتلا به سرطان رحم و مارکر psa در سرطان پروستات می باشند. با این وجود بررسی هیچ یک از این تومور مارکرها در افراد مبتلا به تومورهای بدخیم منجر به کاهش مرگ و میر نشد،(۸،۹،۱۰)

کمک به تشخیص سرطان: یکی از موارد مهم تشخیص سرطان در موارد متاستاز شناسایی بافت اولیه توموری می باشد به این دلیل که شناسایی بافت اولیه در بسیاری از سرطان ها برای سازماندهی بیمار و درمان ضروری می باشد. در بعضی از موارد با وجود بررسی نتایج پاتولوژی، معاینه پزشکی، آنالیزهای روتین خونی و سرمی و بررسی توسط اشعه x باز هم قادر به شناسایی بافت اولیه تومور نیستند. خوشبختانه در چنین شرایطی چندین تومور مارکر شناسایی شده اند که بررسی میزان آن ها در خون و سرم ممکن است به تشخیص بافت اولیه کمک کند،(۱۱). در موارد gestiginasl cronocarsinoma میزان تولید مارکر HCG بالا می رود. در تومورهای germinal میزان مارکرهای AFP و hcg ، در سرطان پروستات میزان PSA و در سرطان سینه میزان مارکر CA15-3 بالا می رود،(۱۲). طبق بیانیه national cancer center network(NCCN) و European Society of Medical Oncology(ESMO) در تمامی مردانی که سرطان با منشا و بافت اولیه شناخته نشده دارند باید میزان مارکرهای HCG AFP و PSA اندازه گیری شود. در زنان نیز طبق همین بیانیه میزان مارکرهای AFP، HCG و 125CA، رسپتور استروژن و رسپتور پروژسترون و her2 اندازه گیری شود.(۱۳)

تعیین پیش آگهی: مارکرهای prognostic یا پیش آگهی دهنده فاکتورهایی هستند که احتمالاً نتایج یک سرطان یا فرد بیمار را زمانی که درمان هایی مثل adjuvant therapy را دریافت نمی کنند پیش بینی می کنند و مارکرهای predictive پیشگویانه فاکتورهایی هستند که پاسخ و یا حساسیت یک سرطان به روش درمانی را در طول درمان نشان می دهد،(۱۴). فاکتورهای پیش آگهی دهنده رایج برای تومورهای بدخیم عبارتند از سایز تومور، grade تومور، تعداد گره لنفی درگیر متاستاز شده. علاوه بر این اگر تومور مارکرها خصوصیات زیر را دارا باشند نیز می توانند به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده بدخیمی تومور در نظر گرفت:

– مستقل از فاکتورهای پیش آگهی دهنده رایج قبلی و یا علاوه بر آن ها قادر به ارائه اطلاعات کافی باشد.

– اطلاعاتی که توسط تومور مارکرها ارائه می شود صحیح تر و دقیق تر از اطلاعات به دست آمده از فاکتورهای پیشین باشد.

– در مواردی که فاکتورهای کلینیکی رایج قادر به ارائه اطلاعات نباشد تومور مارکرها قادر به ارائه اطلاعات پیش آگهی دهنده باشد. به عنوان مثال در بیماران مبتلا به سرطان سینه از نوع گره لنفی منفی و بیماران مبتلا به سرطان کولون stage II مارکرهای پیش آگهی دهنده ممکن است قادر باشند بین بیمارانی

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

که باید روش شیمی درمانی را دریافت کنند و آن دسته از بیماران که نیاز به دریافت این روش درمانی نمی باشند، تفاوت قائل شود.(۱۵)

تومور مارکرهای پیش آگهی دهنده را می توان هم در سطح سرمی و هم در بافت توموری اندازه گیری کرد. مارکرهای سرمی این توانایی را دارند که توسط بررسی غلظت آن ها گسترش توده توموری و یا متاستازهای مخفی را شناسایی کرد. پر استفاده ترین مارکرهای بافتی در این راستا احتمالاً ملکول هایی هستند که قادر باشند گسترش تومور از طریق افزایش تکثیر سلولی و یا گسترش متاستاز در بافت را نشان دهند.(۱۶)

رایج ترین و بهترین تومور مارکرهای پیش آگهی دهنده استفاده شده در کلینیک ها AFP ، HCG و LDH است. یکی دیگر از مارکرهای رایج در این زمینه، مارکر CEA در تشخیص سرطان کولورکتال می باشد که قادر است بین بیماران stage II که واجد دریافت شیمی درمانی می باشند و آن دسته از بیماران که نیاز به دریافت شیمی درمانی ندارند تفاوت قائل شود. دو مارکر پیش آگهی دهنده رایج در افراد مبتلا به سرطان سینه از نوع گره لنفی منفی urokinase plasminogen activator (Upa) وPAI-1 می باشد.(۱۷)

مراقبت های پس از عمل جراحی: یکی از کاربردهای اصلی تومور مارکرها در حال حاضر تحت نظر داشتن و بررسی بیماران بعد از عمل جراحی است. اهمیت این موضوع به این دلیل است که تشخیص به موقع متاستاز و برگشت بیماری بعد از عمل جراحی شانس بهبودی و یا نتایج درمانی را بهبود می بخشد،(۷). thyroglobin (TG) یکی از این مارکرها در بیماران مبتلا به کارسینومای تیروئید پیشرفته می باشد. غلظت این مارکر در حالت عادی در سرم افراد در حدی است که قابل اندازه گیری نمی باشد و افزایش میزان آن زمانی که قابل ردیابی می باشد و در سرم فرد قابل مشاهده است می تواند نشانه متاستاز و یا برگشت سرطان تیروئید در افراد مبتلا باشد،(۱۸). یکی دیگر از پر استفاده ترین مارکرها در بررسی روند بهبودی بعد از عمل جراحی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، CEA می باشد. مطالعات اخیر نشان داده اند که بررسی سریالی این مارکر در سرم بیماران می تواند برگشت سرطان و متاستاز شدن آن را در بیماران بعد از عمل جراحی با حساسیت حدود ۸۰ درصد و اختصاصیت حدود ۷۰ درصد نشان دهد. CEA در حال حاضر یکی از پر استفاده ترین مارکرها در بررسی برگشت سرطان کولورکتال و پرکاربردترین تست برای تعیین پتانسیل روش درمانی در افراد دچار برگشت سرطان می باشد.(۱۹)

پیش بینی پاسخ به درمان: مارکرهای پیشگویانه یا predictive به دلیل این که سرطان ها از لحاظ پاسخ به روش های درمانی با هم تفاوت دارند، در انکولوژی اهمیت زیادی دارند. در انواع سرطان ها بخش کوچکی از بیماران از روش های سیستمیک مخصوصی سود می برند. بنا بر این اگر قادر باشیم بیماران را از لحاظ پاسخ به درمان به طور صحیح انتخاب کنیم احتمالاً قادر خواهیم بود از روش های درمانی غیرضروری جلوگیری و مفیدترین روش درمانی برای بیماران را به کار ببریم. داشتن مارکرهای پیشگویانه دقیق در این زمینه می تواند به حفظ نتایج قابل اعتماد و صحیح بیانجامد. با این وجود فقط بخش کوچکی از مارکرهای انکولوژیکی پیشگویانه قابل استفاده کلینیکی می باشد.(۷). نخستین نوع این مارکر در انکولوژی، ER می باشد که می تواند احتمال پاسخ به روش هورمون درمانی را در بیماران سرطان سینه نشان دهد،(۲۰). مارکر جدیدی که برای افراد مبتلا به سرطان سینه معرفی شده است، HER -2 می باشد که برای بررسی بیمارانی که با trastuzumab (heaceptin, Roch) درمان می شوند استفاده می شود. Trastuzumab یک آنتی بادی مونوکلنال است که علیه HER-2 سنتز شده است.(۲۱)

EGFR یکی دیگر از مارکرهای پیشگویانه است که در انواع سرطان ها دچار جهش و یا افزایش بیان شده است که دو روش درمانی آنتی بادی های مونوکلونال و مهارکنندهای تیروزین کیناز(TKIs) علیه این مارکر سنتز شده است.(۲۲)

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

تکنیک های جدید اندازه گیری تومور مارکرها

روش های رایــج برای اندازه تومورمارکرها تکنیک ELASA برای مارکرهای سرمی و تکنیک ایمونوهیستوشیمی برای مارکرهای بافتی می باشد که توسط این دو تکنیک امروزه قادر به ردیابی یک و یا تعداد کمی مارکر به طور هم زمان هستیم،(۷). اما دو تکنیک جدید میکروواری بیان ژن و پروتئومیک این توانایی را دارند که به طور هم زمان صدها و یا هزاران مارکر را ردیابی کنند. بر اساس تحقیقاتی که در سال های اخیر صورت گرفته، پیشنهاد شده است استفاده از میکروواری به شناسایی تومورهای با سایت اولیه نامعلوم که از لحاظ مورفولوزیکی شبیه هم هستند، کمک می کند و اطلاعات قوی و پیشگویانه ای را فراهم می سازد، هم چنین قادر است پاسخ و یا مقاومت تومورها را به درمان های اختصاصی ارزیابی کند. در حالی که این روش قادر به اندازه گیری چندین هزار ژن در سطح RNA می باشد، روش پروتئومیک مارکرها را در سطح پروتئین اندازه می گیرد،(۲۳). تکنیک های پروتئومیک زیادی در حال حاضر وجود دارد که شامل ژل الکتروفورزیز، میکروواری بافتی، میکروواری آنتی بادی و Mass spectrometry (SELDI–TF) می باشد. تکنیک اخیر قادر است انواع مختلف سرطان را با اختصاصیت و حساسیت قابل توجه ای نسبت به مارکرهای موجود ردیابی کند.(۲۴)

مسئله ای که در رابطه با کاربردی شدن این تکنیک ها وجود دارد این است که بر روی این تکنیک ها باید ابتدا استانداردسازی و ساده سازی انجام گیرد و تا حد امکان هزینه این تکنیک ها کاهش یابد تا بتواند به راحتی در مراکز آزمایشگاهی در دسترس و قابل استفاده باشد.(۲۵)

تومور مارکرهای کلینیکی

در حال حاضر بیش از ۶۰ نوع آنالیت به عنوان تومور مارکر وجود دارد که توسط اتحادیه غذا و دارو AFD تائید شده اند. بعضی از آن ها فقط برای اهداف تحقیقاتی می باشند ولی اکثراً برای موارد تشخیصی و غربالگری و یا بررسی سرطان به کار برده می شوند،(۲۶). در این جا به توضیح برخی تومور مارکرهای کلینیکی که رواج بیشتری دارند و امروزه به عنوان تست های تشخیصی از آن ها در آزمایشگاها استفاده می شوند می پردازیم.

AFP:Alpha-fetoprotein(AFP)

گلیکوپروتئینی است که توسط جنین های تکامل یافته تولید می شود اما پس از تولد میزان آن در خون کاهش می یابد. تست AFP در ابتدا برای تشخیص یک سری ناهنجاری هایی که در طی تکامل جنین رخ می دهد، استفاده می شود. در افراد بالغ میزان بالاتر از۱۰۰۰ نانوگرم در هر لیتر این مارکر در خون اکثراً در ارتباط با سرطان می باشد. تست AFP برای تشخیص و بررسی سرطان testis تائید شده است. هم چنین در ۸۰ درصد افراد مبتلا به کارسینومای سلول های هپاتیکی و سرطان کبد میزان این مارکر بالا می رود. به طوری که میزان بالاتر از ng/l ۵۰۰ در خون این بیماران مشاهده شود بررسی بیشتر نیاز است. برای بررسی کارسینومای سلول های کبدی بیوپسی باید انجام شود.(۲۷)

CA125: جنس این مارکر گلیکوپروتئین است که توسط سلول های اپیتلیومی در طی تکامل جنین بیان می شود،(۵). میزان بالای این مارکر اکثراً در ارتباط با سرطان رحم می باشد، به طوری که در ۷۵ درصد افراد مبتلا به سرطان رحم میزان این مارکر در سرم بالا می رود. به طوری که در ۵۰ درصد افراد با Stage I و ۹۰ درصد بیماران با stage II و یا بالاتر میزان این مارکر بالا می رود،(۲۶). میزان مارکر CA125 با میزان توده توموری در ارتباط است، بنا بر این این تست برای بررسی برگشت تومور به دنبال شیمی درمانی استفاده می شود،(۲۶). این تست به این صورت می باشد که میزان این مارکر در افراد مبتلا به سرطان رحم بعد از درمان هر سه ماه به مدت ۲ سال بررسی می شود و بالا رفتن میزان این مارکر در طی این بررسی در اکثر مواقع بیان کننده برگشت بیماری است،(۲۸). علاوه بر سرطان رحم این مارکر برای بررسی سرطان های دیگر مثل بدخیمی های کبدی، سرطان ریه، سرطان سینه و سرطان کولون استفاده می شود.(۴)

Carcinoembyronic antigen (CEA): جنس این مارکر نیز گلیکوپروتئیـن می باشد که توسـط

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

سلول های موکوسی نرمال بیان می شود و در آدنوکارسینوماها خصوصاً سرطان کولورکتال افزایش بیان دارد،(۲۹). میزان این مارکر در ۵۰ درصد سـرطان ها که به غدد لنفای گسترش پیدا کرده اند و ۷۵ درصد بیماران دچار متاستاز بالا می رود. بالاترین میزان CEA که ۱۰۰ng/ml است در بیماران متاستازی مشاهده شده است و حساسیت این مارکر با پیشرفت و بالارفتن stage تومور بالا می رود،(۳۰). مارکر CEA برای تست غربالگری بیماران سرطان کولورکتال مناسب نمی باشد،(۳۱). نقش اصلی این مارکر بررسی میزان آن در سرم به دنبال دریافت یک درمان مناسب می باشد، تا برگشت مجدد بیماری بررسی شود،(۳۰). جامعه انکولوژیکی کلینیکی آمریکا پیشنهاد کرده است میزان CEA هر ۲ تا ۳ ماه و حداقل ۲ سال در بیماران سرطان کولون با stage II و III و کسانی که کاندید جراحی هستند بررسی شود و زمانی که بالا رفتن این مارکر تائید شد باید محلی که دچار برگشت و متاستازی شده است مجدداً بررسی شود،(۳۲). بررسی ها نشان می دهد که میزان این مارکر در افراد سیگاری و ۵ درصد افراد سالم به طور نرمال بیان می شود.(۲۶)

:Prostate–specificantigen(PSA)

گلیکوپروتئـــینی است که توسط سلول های اپیتلوم پروستات تولید می شود و میزان آن در مردان مبتلا به سرطان پروستات و سایر بیماری های مربوط به پروستات از حد نرمال بالاتر می رود،(۳۳). PSA به عنوان یک تست غربالگری برای کارسینومای پروستات تائید شده است. میزان نرمال این مارکر در سرم کمتر از ۴ ng/l می باشد و حد و مرز آن برای تشخیص بین ۴ تا ۱۰ ng/l می باشد. به این معنی که در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران زمانی که میزان این مارکر بالای ۴ ng/l و در ۵۰ درصد بیماران میزان این مارکر بالاتر از ۱۰ ng/l رود نشانه مثبت بودن تست می باشد،(۳۳). توسط تست PSA می توان حضور متاستاز را نیز پیش بینی کرد،(۳۴). در افرادی که به تازگی سرطان پروستات در آن ها تشخیص داده شده است و میزان PSA آن ها زیر ۲۰ ng/l است، احتمال وقوع سرطان خیلی نادر می باشد و احتمال وقوع متاستاز در این افراد زیر ۲ درصد است،(۳۴). بعد از درمان سرطان پروستات میزان PSA هر ۶ ماه و به مدت ۵ سال باید اندازه گیری شود و بعد از آن هر ۲ سال باید میزان این مارکر در آن ها اندازه گیری گردد.(۳۵)

Human chronic gonadotropin(HCG): زیر واحد بتا این مارکر گلیکوپروتئینی در حالت نرمال توسط سلول های جفت بیان می شود و میزان بالای این مارکر در حاملگی و سرطان های مربوط به سلول های زایا وgestational trophoblastic disease مشاهده شده است،(۳۶). HCG به همراه AFP در ۸۵ درصد بیمارانی که تومورهای مربوط به سلول های زایا دارند بالا می رود، اما میزان این مارکر فقط در ۲۰ درصد بیمارانی که stage I دارند بالا می رود. پس این مارکر برای تست غربالگری مناسب نمی باشد، زیرا درصد کمی از بیماران که در مراحل ابتدایی به سر می برند بالا می رود. در موارد متاستاز میزان بالای AFP و HCG می تواند به تشخیص تومورهای سلول های زایا در این فاز از سرطان کمک کند،(۳۷). میزان بالاتر از AFP ۱۰۰۰۰ ng/ml و بالاتر از HCG ۵۰۰۰۰ u/ml در زمان تشخیص حاکی از این است که میزان بهبودی کم می باشد و نتایج prognostic آن ضعیف می باشد و در ۵۰ درصد بیش از ۵ سال بهبودی وجود ندارد،(۳۸). میزان این دو مارکر برای بررسی پاسخ به درمان افرادی که دارای تومورهای سلول های زایا هستند نیز استفاده می شود. در افرادی که میزان این دو مارکر پس از دریافت درمان مناسب کاهش نیابد، لازم است روش درمانی دیگری در نظر گرفته شود.(۳۸)

سرطان ها و تومور مارکرهای رایج آن ها

سرطان سینه

امروزه تشخیص سرطان سینه در آزمایشگاه ها توسط پارامترهای رایج بیولوژیکی وضعیت غدد لنفاوی، سایز تومور، grade تومور، میزان بدخیمی، سن و بیان ژن HER-2 انجام می گیرد،(۳۹). با وجود این پارامترها و اندازه گیری به میزان بیان ژن HER-2 به عنوان تومور مارکر، به نظر می رسد این موارد برای تشخیص دقیق و انتخاب صحیح افرادی که باید روش درمانی رادیوتراپی را دریافت کنند کافی نمی باشد. هم

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

چنین برای تخمین میزان پیشرفت بیماری و جلوگیری از برگشت سرطان پس از درمان لازم است مارکرهای جدیدتری با اختصاصیت و حساسیت بالاتری ارائه شود،(۴۰). امروزه تنها مارکری که برای بررسی روند درمانی استفاده می شود رسپتور استروژن و پروژسترون ER/PR می باشد که برای انتخاب بیمارانی که نیاز به دریافت روش هورمون درمانی دارند به کار می رود. هم چنین مارکر HER-2 برای انتخاب بیمارانی که باید(trastuzumad (herceptin را دریافت کنند مورد استفاده قرار می گیرد،(۳۹). در سال های اخیر TIMP1 به عنوان یک مارکر prognostic جدید و مارکری برای بررسی میزان پاسخ به درمان در بیماران پیشنهاد کرده اند که نقش ملکولی این مارکر مهار آپ.پتوزیس در سلول های توموری می باشد،(۳۹). طی مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ صورت گرفته است ژن Gli1 به عنوان یک مارکر prognostic دیگر برای سرطان سینه معرفی شده است. در طی این مطالعه دانشمندان با این نتیجه رسیده اند که ارتباط قوی بین افزایش بیان این مارکر و نتایج درمانی ناموفق در افراد مبتلا به سرطان سینه وجود دارد، هم چنین افزایش بیان این ژن با موقعیت گره لنفی و stage تومور مرتبط می باشد.(۴۱)

سرطان رحم

بر اساس مطالعات گوناگونی که تاکنون در زمینه شناخت تومور مارکرهای سرطان رحم گرفته شده است، شناخته شده ترین و پرکاربردترین مارکر برای بررسی و تشخیص سرطان رحم CA125 می باشد که به عنوان یک تست برای بررسی روند چگونگی درمان در طی دوره درمانی و بعد از آن استفاده دارد،(۴۲). اما استفاده از این مارکر به علت این که میزان این مارکر در سرم بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و بیماری های کبدی نیز بالا می رود دچار محدودیت شده است،(۴۳). از این رو، استفاده از این تومور مارکر به همراه سایر روش های تشخیصی رایج در حال بررسی می باشد. بنا بر این نیاز اساسی به تومور مارکرهای حساس تر و اختصاصی تر در کنار CA125 برای تشخیص و بررسی روند درمان بیماران سرطان رحم وجود دارد،(۴۴). یکی از این مارکرهای جدید B7-H4 است که در کنار CA125 برای ردیابی سرطان در stage های اولیه مورد استفاده قرار می گیرد. ترکیب این دو مارکر در کنار هم از اختصاصیت بیشتری نسبت به مارکر به تنهایی برخوردار است. CA125 افزایش بیان آن در مواردی که تومور دچار بدخیمی و گسترش شده، مشاهده شده است،(۴۵). در طی یک مطالعه که در سال ۲۰۰۷ صورت گرفته spondin2 که از اعضاء خانواده Fspondin می باشد و dcr 3 که یکی از اعضاء ترشحی TNFR می باشد، در کنار مارکرهای CA125 و b7-h2 به صورت یک گروه مارکر برای بهبود تشخیص و ردیابی سرطان رحم معرفی شده است.(۴۶)

سرطان معده

سرطان معده یکی از شایع ترین سرطان ها در جهان می باشد و بیومارکرهای محدودی برای بررسی و پیش بینی پیشرفت این سرطان وجود دارد،(۴۷). مارکرهای ملکولی یکی از انواع این مارکرها هستند. CEA پر استفاده ترین تومور مارکر برای سرطان معده معرفی شده است،(۴۸). CA19-9 و CA72-4 نیز از مارکرهای آنتی ژنی است که برای ردیابی و بررسی بیماران سرطان معده معرفی شده است،(۴۹). CEA و CA19-9 رایج ترین تومور مارکرها برای تشخیص و بررسی بیماران سرطان معده پس از عمل جراحی می باشد که ترکیب این دو مارکر باعث افزایش حساسیت این مارکرها می شود. اما هیچ یک از این دو مارکر به اندازه کافی برای تشخیص سرطان معده حساس نیستند. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۴ صورت گرفته است، این دو مارکر قابل اعتمادتر و مهم تر از سایر تومور مارکرها برای سرطان معده بیان شده است،(۵۰). از طرفی در مطالعه ای در سال ۲۰۰۷ مارکر M2-Pyrovate Kinase را به عنوان یک تومور مارکر دقیق تر و حساس تری نسبت به CEA و CA19-9 و حتی CA72-4 برای تشخیص بیماران esphago-gastric معرفی شده است.(۵۱)

بررسی ژن (Tissue Inhibitor of Matrix TIMP1 metallo proteinase-1) در سرم بیماران سرطان معده نشان داد که حساسیت این ژن به عنوان یک مارکر به ترتیب ۱۷ و ۹۸ درصد حساسیت و اختصاصیت دارد و از آن جایی که برای یک مارکر

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

تشخیصی حساسیت و اختصاصیت بالایی نیاز می باشد، این مارکر به عنوان یک مارکر prognostic در مواردی که سرطان در stage های بالا و پیشرفته است، مناسب می باشد. مشاهده شده است که افزایش بیان این مارکر با پیشرفت سرطان در بیماران ارتباط قوی دارد. با توجه به مطالعات و بررسی هایی که در زمینه شناخت و معرفی تومور مارکری که حساسیت و اختصاصیت بالایی داشته باشد صورت گرفته است، مارکرهای محدودی در این زمینه شناخت شده اند.(۵۲)

سرطان کولورکتال CRC

افزایش سریع نشانه ها و علائم ملکولی سرطان کولورکتال منجر بر این شد که بتوان مارکرهای ملکولی را شناسایی کرد که بتوان از آن ها برای بهتر کردن روند درمانی بیماران و تشخیص بهتر کمک گرفت. اما با وجود بررسی ها و شناخت مارکرهای متفاوت هنوز موفق به استفاده از این مارکرها به عنوان یک تست روتین و رایج نشده اند. به جز MSI اکثر مارکرهای ملکولی شناخته شده هنوز نتوانسته اند به صورت واضح و موفقیت آمیز Stage بیماران CRC را تشخیص دهند.(۵۳). با این وجود تلاش ها و بررسی های زیادی برای معرفی مارکرها و مکانیسم اثر آن ها در روند شکل گیری و گسترش تومور نقش دارد. بدین صورت که منجر به تائید یکسری از تومور کارکرها در بیماران CRC شده است که در زیر به معرفی برخی از آنها می پردازیم:

مارکرهای سرمی

در سال های اخیر مارکرهای گوناگونی برای تشخیص CRC مورد هدف قرار گرفته اند که این مارکرها را در سرم، خون و یا مدفوع می توان اندازه گرفت که رایج ترین آن ها مارکر سرمی CEA می باشد.(۵۴)

CEA

قدیمی ترین و در عین حال پر استفاده ترین مارکر در بیماران CRC، CEA می باشد. استفاده این مارکر در بیماران برای بررسی بهبود افراد به دنبال برداشتن تومور اولیه می باشد. یکی دیگر از استفاده های اصلی این مارکر تشخیص زود هنگام برگشت و متاستاز مخصوصاً متاستاز به کبد می باشد،(۵۵). در حالی که بهترین روش برای بهبود و بقای این دسته از بیماران عمل جراحی می باشد، اما پیشرفت اصلی برای درمان بیماران متاستازی شیمی درمانی است. در این بیماران میزان CEA هر ۲ تا ۳ ماه به مدت ۳ سال باید اندازه گیری شود.(۵۶)

مارکرهایی بر اساس مدفوع

تست تشخیصی بررسی وجود خون در مدفوع پر استفاده ترین تست برای غربالگری CRC می باشد. اساس این تست بر فعالیت شبه پراکسیدازی در هموگلوبین و تست ایمونوشیمیایی که شکل و حالت گلوبین در هموگلوبین را بررسی می کند، می باشد.(۵۷). تست دیگر در این زمینه بررسی موتانت های DNA غیر نرمال است که به این علت که یک ژن بارز و شناخته شده ای در بیماران CRC دچار تغییر شده باشد وجود ندارد، یکسری ژن ها مثل موتانت های K-Ras،APC، P53، BAT26 adenine tract26) و long DNA می باشد.(۵۸)

مارکرهای بافتی

در حالی که مارکرهای سرمی به صورت اولیه برای بهبود و بقای پس از عمل جراحی و مارکرهای مدفوع بیشتر برای غربالگری استفاده می شود، مارکرهای بافتی دارای ارزش تشخیص و پیش بینی بیماری و روند درمانی هستند.(۵۴)

تیمیدیلات سنتتاز

Thymidylate synthesis(TS): یک آنزیم نادر است که باعث تبدیل شدن داکسی یوریدین مونوفسفات(Dump) به داکسی تیمیدین مونوفسفات می شود که این واکنش برای سنتز DNA لازم است. TS به صورت گسترده ای به عنوان یک مارکر بافتی برای تشخیص و پیش بینی درمان استفاده می شود،(۵۹). مطالعات کلینیکی در یک بررسی نشان داده است که ارتباط بین بیان بالای TS در بیماران CRC و مقاومت به 5-FU که یک عامل برای شیمی درمانی در این بیماران است، وجود دارد و در افرادی که TS بالا است نتایج شیمی درمانی پایین تر می باشد.(۶۰)

Microsatellite instability(MSI): یکی از پرکاربردترین و قابل قبول ترین مارکرهای ملکولی

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

بافتی MSI است. حدود ۱۵ درصد بیماران CRC که کاندید بررسی MSI می شوند، غیر فعال شدن عوامل تعمیر mismatch را نشان می دهند که باعث افزایش و یا کاهش تکرار یک سکانس تکراری(حدود ۵-۱۰ نوکلئوتید روی DNA) می باشد،(۶۱). در بررسی هایی که در یک مطالعه روی بیماران CRC صورت گرفته بیمارانی که MSI دارند حدود ۱۵ درصد نتایج بهتری را در مقایسه با بیماران CRC فاقد MSI نشان دادند که علت وجود ارتباط بین MSI و تشخیص مطلوب بیماران CRC ممکن است طبق این مطالعه مربرط به لنفوسیت های فعال باشد.(۶۲)

Guanylyl cyclase c (GCC)

GCC از اعضاء خانواده گیرنده گوانیل سیکلاز است که در پستانداران ۶ گروه از این خانواده شناسایی شده اند. این گیرنده در ترشح و تنظیم مایعات و الکترولیت های بدن نقش دارند،(۶۳). GCC در سلول های موکوسی روده از دئودنوم تا رکتوم بیان می شود و در بافت های خارج روده ای بیان نمی شوند،(۶۴). بیان این گیرنده در مواردی که بافت کولون دچار ترانسفرمیشن و متاستازی می شود افزایش می یابد که این افزایش بیان در سایر متاستازی های تومورهای خارج روده ای مشاهده نشده است،(۶۵،۶۶). مقالات گوناگونی این گیرنده را به عنوان یک مارکر منحصر به فرد و اختصاصی برای بررسی حالت متاستاتیک و بررسی روند بهبود بیماران CRC بعد از عمل جراحی معرفی کرده اند،(۶۷،۶۸،۶۹). از جمله موارد متاستاتیک، انتشار سلول های توموری به داخل خون محیطی می باشد. در مطالعه ای بر روی خون بیماران CRC این مارکر را در خون محیطی بیماران مشاهده کردند و این مارکر را به عنوان یک مارکر اختصاصی برای بررسی تومورهای متاستاتیک سرطان کولورکتال به خون محیطی و ردیابی سلول های توموری آزاد(free tumor cell) در خون معرفی کردند.(۷۰)

اسکات والدمن در طی تحقیقات و مطالعات خود در سال ۲۰۰۸ پس از تأیید این مارکر به عنوان یک مارکر تشخیصی برای CRC، از این مارکر برای طراحی کیت تشخیصی برای این سرطان در بیماران استفاده کرد.(۷۱)

ژن های متیله به عنوان تومور مارکرهای جدید

در طی پروسه سرطان اولین نقص در DNA ژنومی رخ می دهد که شامل تغییرات ملکولی جهش، تکثیر، جا به جایی، هتروزیگوتی، MSI و متیله شدن نابجای ژن های خاص می باشد. ژن هایی که دچار این تغییر نابجا می شوند احتمالاً این پتانسیل را داشته باشند که به عنوان تومور مارکر استفاده شوند،(۷۲). هایپر متیله شدن نابجای منطقه پرموتوری بعضی ژن های خاص یک اتفاق مهم در شکل گیری و پیشرفت سرطان می باشد. مثلاً این متیله شدن نابجا در بعضی موقعیت ها در مراحل اولیه بدخیمی تومور ایجاد می شود. در بسیاری از مطالعات پیشنهاد شده است اندازه گیری متیله شدن منطقه پرومتوری ژن های خاص احتمال دارد در تشخیص زودرس سرطان، تعیین prognostic و پیش بینی پاسخ به درمان مفید باشد.(۷۳)

یکی از ویژگی های هدف قرار دادن NA به عنوان تومور مارکر این است که DNA در مقابل RNA مقاوم تر می باشد و مدت طولانی تری می تواند بدون تغییر بماند. به همین دلیل می تواند ابزار مناسبی برای بررسی های آزمایشگاهی باشد. هم چنین DNA را به راحتی می توان توسط PCR تکثیر کرد. بنا بر این به نمونه کمی در مقایسه با mRNA و پروتئین نیاز می باشد.(۷۴)

در روی DNA منطقه CpG مورد متیله شدن قرار می گیرد. سایز CpG که متیله می شود بین ۰/۵ تا ۵ کیلو جفت باز می باشد. ۵۰ درصد ژن های پستانداران حاوی CpG است که در ناحیه پروموتر و یا اگزون اول ژن ها واقع شده که در حالت نرمال اکثراً غیر فعال می باشد و در شرایط سرطانی متیله و فعال می شود. متیله شدن CpG در پروموتور ژن ها معمولاً با خاموش شدن ژن ها به دلیل ممانعت و قطع کردن رونویسی ژن ها همراه است،(۷۵). بررسی ۹۸ تومور اولیه گوناگون نشان داد به طور متوسط حدود ۶۰۰ ژن دچار متیله شده نابجا در هر تومور وجود دارد. ژن هایی که در فاز اولیه تومورزایی متیله می شوند این پتانسیل را دارند که برای شناسایی افراد که در معرض خطر پیشرفت تومور و یا بدخیمی هستند، مفید باشند. در

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

حالی که ژن های که در اواسط تومورزایی و یا در مراحل بدخیمی متیله می شوند را می توان به عنوان مارکر prognostic استفاده کرد. به علاوه اندازه گیری میزان متیله شدن ژن ها در مواردی که مقاومت دارویی و یا حساسیت مشاهده می شود، ممکن است به بهبود اطلاعات برای پیش بینی درمان مناسب کمک کند.(۷۶)

به سه دلیل ژن هایی که دچار متیله شدن نابجا می شوند برای استفاده به عنوان تومور مارکر مناسب می باشند. اول این که چون میزان مارکرهای پروتئینی در مراحل اولیه تومورزایی و سرطان به میزان کمی افزایش می یابد، ارزیابی این مارکرها در خون سخت می باشد و ارزش تشخیصی در مراحل اولیه و یا در غربالگری دارند، در صورتی که در حال حاضر دیده اند متیله شدن پروموتور چندین ژن هم در مراحل اولیه و هم مراحل پیشرفته سرطان وجود دارد که رها شدن قطعه ای از این ژن ها به صورت آزاد در خون می تواند به عنوان مارکر برای بررسی سرطان در مراحل اولیه و یا تشخیص زودرس مفید باشد،(۷۷). یکی دیگر از ویژگی های تومور مارکرها اختصاصیت بافتی آن ها است مخصوصاً زمانی که برای تشخیص به کار می روند. به دلایلی که هنوز معلوم نیست، بعضی ژن ها دارای اختصاصیت بافتی هستند و در بافت های سرطانی خاص دچار متیله شدن می شوند. به عنوان مثال ژن Hmlh1 در سرطان های کولورکتال و گاستریک متیله می شوند در حالی که به ندرت و خیلی کم در سرطان های دیگر متیله می شود،(۷۸). ژن BRCA1 در سرطان های سینه و تخمدان دچار متیله شدن می شود، در حالی که PV3 و p15 در اکثر بدخیمی های هماتولوژیک متیله می شوند. این نوع متیله شدن به شناسایی تومورهای متاستازی شده ای که منشا اولیه آن ها مشخص نیست کمک می کند،(۷۹). علاوه بر آن پروموتور برخی ژن ها مثل RASSF1 و p16 1nk4a در چندین نوع تومور متیله می شوند،(۷۴). خصوصیت سوم که باعث شده ژن های متیله مارکر مناسبی باشند این است که جایگاهی بر روی ژن که دچار متیله شدن می شوند مشخص است و با طراحی یک جفت پرایمر به راحتی می توان حضور ژن اختصاصی که دچار متیله شدن شده است را شناسایی کرد.(۸۰)

در مجموع بر اساس مطالعات گوناگونی که تاکنون صورت گرفته است این طور می توان گفت که از ژن های متیله جهت شناسایی افراد در معرض خطر برای گسترش تومور می توان استفاده کرد و چون در نمونه هایی که درصد کمی از بافت ها دچار تخریب شده اند و هم چنین در فازهای اولیه بیماری که برای تشخیص به موقع سرطان بسیار کاربردی است، قابل اندازه گیری می باشد، بنا بر این به عنوان تومور مارکرهایی مناسب امروزه مورد توجه دانشمندان و محققین قرار گرفته اند.(۷۳)

References

1-Anne-Sofie S, Holten-Andersen M, Fred S, Manfred S, Nadia H, John F, et al. Tumor markers from laboratory to clinical utilit. Mol Amp Cell Proteom 2003;2:378-87.

2-Leboeuf R, Langlois MF, Martin M, Ahnadi CE, Fink GD."Hook effect" in calciteonin immunoradiometric assay in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma: J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 361-4.

3-Daneshmand S, Albers P, Fosså SD, Heidenreich A, Kollmannsberger C, Krege S, et al. Contemporary management of postchemotherapy testis cancer. Eur Urol 2012; 8:14-8.

4-Bonito M, Cantile M, DE-Cecio R, Liguori G, Botti G. Prognostic value of molecular markers and cytogenetic alterations that characterize breast cancer precursor lesions(Review). Oncol Lett 2013;6:1181-3.

5-Achimaş-Cadariu P, Irimie A, Achimaş-Cadariu L, Neagoe I, Buiga R. Could serologic and ultrasonographic indexes be useful for therapeutic decisions in patients with ovariancancer? Chirurgia (Bucur) 2009;104:287-93.

6-Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO. Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

Cancer, J Clin Oncol 2006;24:13-27.
7-Woods WG, Tuchman M, Robison L-L, Bernstein M, Leclerc JM, Brisson LC, et al. A population-based study on the usefulness of screening for neuroblastoma, Lancet 1996;348:21-8.
8-Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alfa-fetoprotein and ultrasonagraphy screening for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004;127:S108-12.
9-Bell R, Petticrew M, Sheldon T.The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1136-47.
10-Hernández J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. Cancer 2004;101:894-904.
11-Duffy MJ. Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review. Eur J Intern Med 2007;18:175-84.
12-Nicola J. Tumor markers of unknown primary origin: a clinical perspective. Clin Can 2007;6;22-29.
13-Briasoulis E, Tolis C, Bergh J, Pavlidis N. ESMO guidelines task force. ESMO minumum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of cancers of unknown primary site (CUP). Ann Oncol 2005;16:75-6.
14-Lønning PE. Study of suboptimum treatment response: lessons from breast cancer, Lancet Oncol 2003;4:177-85.
15-Duffy MJ. Estrogen receptors: role in breast cancer, Crit Rev Clin Lab Sci. 2006;43:325-47.
16-Meyer T, Rustin GS. The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanceed ovarian carcinoma, Br J Cancer 2000;82:1535-8.
17-International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancer. J Clin Oncol. 1997;15:594-603.
18-Sherman SI. Thyroid carcinoma. Lancet 2003;8:501-11.
19-Duffy MJ. CEA as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful, Clin Chem 2001;47:624-30.
20-Duffy MJ. Estrogen receptors: role in breast cancer, Crit Rev Clin Lab Sci 2006; 43:325-47.
21-Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin adjuvant (HERA) trial study team.Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1659-72.
22-Arteaga CL.Epidermal growth factor dependence in human tumors. Oncologist 2002;7:31-9.
23-Diamandis EP, van der Merwe DE. Plasma protein profiling by mass spectrumetry for cancer diagnosis: opportunities and limitations.Clin Cancer Res 2005;11:963-5.
24-Negm RS, Verma M, Srivastava S.The promise of biomarkers in cancer screening and detection.Trends Mol Med. 200;8:288-93.
25-Kwiatkowski P, Wierzbicki P, Kmieć A, Godlewski J. DNA microarray-based gene expression profiling in diagnosis, assessing prognosis and predicting response to therapy in colorectal cancer. Postepy Hig Med Dosw (Online) 2012;11:30-8.
26-Houssami N. STORM, a new dimension for mammography screening. Med J Aust 2013;199:308-9.
27-Kannan S, Kennedy L.Diagnosis of acromegaly: state of the art. Expert Opin Med Diagn 2013;7:443-53.
28-Mir MC, Stephenson AJ, Grubb RL, Black A, Kibel AS, Izmirlian G. Predicting risk of bladder cancer using clinical and demographic information from prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer (PLCO) screening trial participants. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2013 2;7:123-9.
29-Macefield RC, Avery KN, Blazeby JM. Integration of clinical and patient-reported outcomes in surgical oncology. Br J Surg 2013;100:28-37.
30-Kennedy L. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 1996;14:2843-77.
31-Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1986;104:66-73.
32-Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. American Society of clinical oncology tumor markers expert panel. Recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol 2001;19:1865-78.
33-Ravdin P, Hayes DF. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. Oncology 2000;14:267-72.
34-Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC.The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diag-

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

nosed prostate cancer. JAMA 1993;269:57-60.
35-Millikan R, Logothetis C.Update of the NCCN guidelines for treatment of prostate cancer. Oncology (Williston Park) 1997; 11:180-93.
36-Fowler JE Jr, Platoff GE, Kubrock CA, Stutzman RE. Commercial radioimmunoassay for beta subunit of human chorionic gonadotropin: falsely positive determinations due to elevated serum luteinizing hormone. Cancer 1982;49:136-9.
37-Valicenti RK, Thompson I Jr, Albertsen P, Davis BJ, Goldenberg SL, Wolf JS, et al. Oncology/American Urological Association guidelines. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013;86:822-8.
38-Mead GM, Stenning SP, Cook P, Fossa SD, Horwich A, Kaye SB, et al. International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. Clin Oncol 2007;15:594-603.
39-Sidse W, Anne-Sofie S, Henning M, Nils B. TIMP-1 as a tumor marker in breast cancer. Acta Oncologica 2008;47:580-90.
40-Thomssen C, Jänicke F. Do we need better prognostic factors in node-negative breast cancer? Eur J Cancer 2000; 36:293-8.
41-Kristiansen G, Winzer KJ, Mayordomo E, Bellach J, Schlüns K, Denkert C, et al. CD24 expression is a new prognostic marker in breast cancer. Clin Cancer Res 2003; 9:4906-13.
42-Ueland FR. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2003;91:46-50.
43-Catharine M, Michael J. Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers.Clin Chem 2008;54:11-79.
44-Maurie M. The role of CA 125 in the management of ovarian cancer. Oncologist 1997;2:6-9.
45-Mary C, Vincent L, Beatriz MC.The B7 family of immune-regulatory ligands. Genome Biol 2005;6:223-9.
46-Iris S, Yan L, Kirstin L, Kralla NU, Robert L. Evaluation of the novel serum markers B7-H4, Spondin 2, and DcR3 for diagnosis and early detection of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2007;106:112-8.
47-Chew-wun W. Gastric cancer: prognostic and diagnostic advances. Antic-an Res 2006;26:1643-9.
48-Irinoda T, Terashima M, Takagane A, Sasaki N, Abe K, Araya M, et al. Carcinoembryonic antigen level in peritoneal washing is a prognostic factor in patients with gastric cancer. Oncol Rep 1998;5:661-6.
49-Naohiko K, Akihito N, Jun I, Shoji K, Wataru A, Jun A. Alpha-fetoprotein in molecular medicine producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. Am J Gastroenterol 1999;94:1658-63.
50-Xavier F, Jose F, Rafael M, Juan JG, Luis G, Antonio M. Ballesta Tag-72, CA 19.9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. Oncol Rep 1994;33:747-51.
51-Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N, Davidson BR.Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007;19:265-76.
52-Chia-Siu W, Tsu-Lan W, Kuo-Chien T, Chien-Feng S. Serum TIMP-1 in gastric cancer patients: a potential prognostic biomarker. Ann Clin Lab Sci 2006;36:23-30.
53-Sabine T. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. Best Prac Res Clin Gastroenterol 2007;21:1071-87.
54-Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Tumor markers in colorectal cancer: European group on tumor marker(EGTM) guidelines for clinical use. Br J Cancer 2006;94:982-99.
55-Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006;94: 982-99.
56-Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:5313-27.
57-Huang CS, Lal SK, Farraye FA. Colorectal cancer screening in average risk individuals, Cancer, Can Cause Control 2005;16:171-88.
58-William FA, Kate ZG, Robert AH, Sally WV, Bernard L, Ernest H. Colorectal cancer screening for persons at average risk. J Nation Can Inst 2002;15:257-69.

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

59-Barbara P, Rajiv K, Alessio N, Jan N, Rashmi B. 5-Fluorouracil: mechanism of action and clinical strategies. Clin Can 2011;72:162-3.
60-Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:529-36.
61-de la Chapelle A. Microsatellite instability. N Engl J Med 2003;349:209-10.
62-Buckowitz A. Microsatellite instability in colorectal cancer is associated with local lymphocyte infiltration and low frequency of distant metastases. Br J Cancer 2005; 92:1746-53.
63-Carrithers SL, Barber MT, Biswas S, Parkinson S J, Park PK. Guanylyl cyclase C is a selective marker for metastatic colorectal tumors in human extraintestinal tissues. Proc Natl Acad Sci 1996;93:14827-32.
64-Tracy A, Rodwige D, Stephanie S, Jason P, David W, Edith M, et al. Ectopic expression of guanylyl cyclase C in CD34-progenitor cells in peripheral blood. J Clin Oncol 2001;19:3951-9.
65-Guerrant RL, Hughes JM, Chang B. Activation of intestinal guanylate cyclase by heat-stable enterotoxin of Escherichia coli: Studies of tissue specificity, potential receptors, and intermediates. J Infect Dis 1980;142:220-8.
66-Krause G, Bayerl A, Heim JM. Distribution of membranebound guanylyl cyclases in human intestine. Gut 1994;35:1250-7.
67-Friederichs J, Gertler R, Rosenberg R.orrelation of CK-20-positive cells in peripheral venous blood with serum CEA Levels in patients with colorectal carcinoma. World J Surg 2007;31:2320-5.
68-Chen WS, Chung MY, Liu JH. Impact of circulating free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients during laparoscopic surgery. World J Surg 2004;28:550-5.
69-Carrithers SL, Barber MT, Biswas S, Parkinson SJ, Park PK, Goldstein SD, et al. Guanylyl cyclase C is a selective marker for metastatic colorectal tumors in human extraintestinal tissues. Proc Natl Acad Sci 1993;93:14827-32.
70-Wei-Shone C, Ming-yi L, Jin-Hwang L, Jacqueline M, Jen-Kou L. Impact of circulating free tumor cells in the peripheral blood of colorectal cancer patients during laparoscopic surgery. World J Surg 2004;28: 552-7.
71-Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. Ann Surg 2000;232:54-9.
72-Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome into clinical practice. Nature 2008;452:553-63.
73-Duffy MJ, Napieralski R, Martens JW, Span PN, Spyratos F, Sweep FC, et al. Methylated genes as new cancer biomarkers. Eur J Cancer 2009;45:335-46.
74-Sidransky D. Nucleic acid-based methods for the detection of cancer. Science 1997;278:1054-9.
75-Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med 2008;358:1148-59.
76-Dominic JS, Christoph P. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumor-type-specific patterns. Oncogene 2002;21:5414-26.
77-Laird PW. The power and the promise of DNA methylation markers. Nat Rev Cancer 2003;3:253-66.
78-Kane MF, Loda M, Gaida GM, Lipman J, Mishra R, Goldman H, et al. Methylation of the hMLH1 promoter correlates with lack of expression of hMLH1 in sporadic colon tumors and mismatch repair-defective human tumor cell lines. Cancer Res 1997; 57:808-11.
79-Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. Cancer Res 2001;-61:3225-9.
80-Hainaut P, Hollstein M.P53 and human cancer: the first ten thousand mutations. Adv Cancer Res 2000;77:81-7.

Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir at 4:25 IRST on Saturday March 6th 2021

Tumor Markers at a Glance

Chavoshi S[1], Heidari-keshel S[1,2], Ebrahimi M[3], Etedali A[4], Raessodati R[1], Roozafzoon R[3], Bahrami H[3], Amini R[5], Soleiman nejad K[6]

(Receive: 10 Apr. 2013 Accept: 5 Aug. 2013)

Abstract

Tumor markers are soluble substances in body fluids such as blood, urine, serum and tissues that are increased in patients with cancer. Most of the tumor markers are proteins that are increased in response to changing in the condition of cancer or are directly secreted by the cancer cells. Furthermore, most of the tumor markers are also made by normal cells and their amount is low in the cells: however the expression of tumor markers is increased or decreased in tumor cells thereby their amounts are elevated in blood and body fluids. This article sought to review the recently published data on the diagnosis of cancer cells with the aid of tumor markers through proteomics approaches.

Keywords: cancer, marker, tumor marker, body fluids

1. Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Student Research committee, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Dept of Tissue Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
5. Dept of Microbiology, Faculty of Sciences, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran
6. Dept of Cardiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(corresponding author)*