

## ارزیابی تومور مارکر TPS به روش الیزا به منظور تشخیص زود هنگام و پی گیری درمان سرطانهای دستگاه گوارش

### چکیده

علیرضا صالحی نوده<sup>۱\*</sup>

شهرزاد غفوری<sup>۱</sup>

محمد حسین علمحمدیان<sup>۲</sup>

عبدالفتاح صراف نژاد<sup>۱</sup>

عباس میرشفیعی<sup>۱</sup>

۱. گروه ایمنولوژی

۲. گروه ایمنولوژی انستیتو پاستور ایران

دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** تومور مارکر TPS از انواع تومور مارکری است که به سبب ویژگیهای منحصر به فرد فیزیولوژیک خود مانند سهولت در اندازه گیری مقدار آن در سرم مبتلایان به انواع سرطانها مورد توجه خاص قرار گرفته است. این تحقیق به منظور ارزیابی کارایی این تومور مارکر در پیش آگهی، کنترل درمان و پیگیری سیر بیماری در مبتلایان به سرطانهای دستگاه گوارش شامل مری، معده و کولورکتال صورت گرفت.

**روش بررسی:** اندازه گیری میزان TPS بر روی ۱۰۹ نفر انجام گردید، از این تعداد ۲۸ فرد سالم و ۸۱ بیمار مبتلا به سرطانهای مختلف دستگاه گوارش شامل ۳۸ بیمار مبتلا به سرطان مری، ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۲۳ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال بودند. نمونه گیری در سه نوبت و بسته به روش درمان انجام می گرفت. نمونه ها، شامل دو تا سه میلی لیتر از سرم بیماران و افراد سالم بود که به روش الیزا میزان TPS در آنها اندازه گیری شد.

**یافته ها:** در بیماران که به روشهای مختلف تحت درمان قرار گرفته بودند تغییرات محسوسی در سطح سرمی TPS مشاهده گردید به نحوی که از ورود بیمار به بخش و در طول مراحل درمان و در ترخیص میزان آن کاهش یافت.

**نتیجه گیری:** اندازه گیری میزان TPS در سرم در پیش آگهی بیماری همچنین در ارزیابی درمان و پیگیری بیماری کمک کننده است. با تولید پلی کلونال آنتی بادی بر علیه آنتی ژنهای خانواده TPS و با طراحی الگویی مناسب جهت بکارگیری این آنتی بادی می توان آزمایشات سرولوژیکی لازم را جهت تشخیص و ارزیابی روند بیماری سرطان راه اندازی نمود.

**کلمات کلیدی:** سرطانهای دستگاه گوارش، تومور مارکر TPS، روش الیزا.

\*نویسنده مسئول

نشانی: دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران،

گروه پاتوبیولوژی

تلفن تماس: ۸۹۵۱۴۰۴

پست الکترونیک: arsen51@yahoo.com

## مقدمه

تومورمارکرهایی را چون PSA، CEA و PAP نام برد.<sup>۶</sup> با اندازه‌گیری این تومورمارکرها می‌توان به سطح تومور پی برد<sup>۵</sup> و بالاخره آخرین گروه، تومورمارکرهایی هستند که با اندازه‌گیری آنها می‌توان به زوال و نابودی تومور پی برد. از جمله این تومورمارکرها می‌توان به سایتوکراتینهای ۸ و ۱۸ و بقایای آنها اشاره نمود.<sup>۶</sup>

تحقیقاتی که در رابطه با تومورمارکرهاى مرتبط با ترايد سلولى صورت گرفت در نهايت منجر به پيدا كردن يك آنتی‌ژن مشترك تومورال به نام‌های TPS و TPA گردید.<sup>۷</sup> از طرف دیگر مشخص شد که اندازه‌گیری هر دو تومورمارکر فوق ارتباط مستقیمی با پرولیفراسیون سلولی دارد با این تفاوت که تومور مارکر TPS بر خلاف TPA ارتباط مستقیمی با سنتز DNA در سلول‌های سرطانی خواهد داشت.<sup>۸،۹</sup> تحقیقات انجام شده در مورد TPS در طی چند سال اخیر نشان‌دهنده کارایی خوب این تومورمارکر در تشخیص بدخیمی، پی‌گیری بیمار در ضمن درمان و همینطور تعیین مرحله بدخیمی‌ها در بعضی سرطان‌ها بوده است.<sup>۱۰</sup> TPS در حین پروسه تقسیم سلولی به خارج از سلول ترشح شده که مقدار آن را می‌توان در سرم و ادرار بر اساس نوع بیماری اندازه‌گیری کرد.

در یک مقایسه بین این تومورمارکر و ۱۳ تومورمارکر مختلف دیگر در ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان‌های مختلف نشان داد که تغییرات کمی سریع در بین مارکرها در حین درمان فقط در مورد TPS دیده می‌شود.<sup>۱۱</sup> نتایج اندازه‌گیری‌های TPS در سرطان‌های مختلفی نظیر سینه، مثانه، کلیه و سرطان‌های دستگاه تنفس نشان‌دهنده توانایی این تومورمارکر به عنوان یک تومورمارکر عمومی برای سنجش میزان پرولیفراسیون سلول‌های تومورال در درمان و پیش‌آگهی انواع بدخیمی‌ها می‌باشد.<sup>۱۲،۱۳</sup> در این مطالعه سعی شده تا با نشان‌دادن محسوس بودن تغییرات سطح سرمی تومورمارکر TPS در دوره‌های مختلف درمان کارایی آن را برای پیش‌آگهی، کنترل درمان و پیگیری سیر بیماری در مبتلایان به سرطان‌های دستگاه گوارش نشان داد.

## روش بررسی

نمونه‌های جمع‌آوری شده برای آزمایش الیزا از بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش شامل سرطان‌های مری، معده، کولو-رکتال و افراد بالغ نرمال فراهم گردید، نمونه‌های بیماران از مرکز

به‌طورکلی تشخیص بیماری در مراحل اولیه آن از اهمیت قابل ملاحظه‌ای برخوردار است، این امر به خصوص در ارتباط با بیماری‌هایی نظیر سرطان‌ها که هنوز راه‌حل قطعی و مشخصی برای درمان آنها وجود ندارد از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. تاخیر در تشخیص زودهنگام این دسته از بیماری‌ها به میزان قابل توجهی اثر اقدامات درمانی را کاهش می‌دهد. یکی از روش‌های رایجی که برای تشخیص سرطان به کار گرفته می‌شود، روش‌های آزمایشگاهی است که معمولاً با استفاده از تومور مارکرها صورت می‌گیرد. سلول‌های بافتهای مختلف بدن دارای متابولیت‌های گوناگونی هستند و می‌توانند آنتی‌ژنهایی را عرضه کنند که عامل تمایز این سلول‌ها از سایر سلول‌ها گردد.<sup>۱-۲</sup> این مطلب در مورد سلول‌های سرطانی نیز مصداق دارد و با توجه به تحقیقات وسیعی که انجام گرفته است، متابولیت‌ها و آنتی‌ژنهایی از این سلول‌ها مورد شناسایی قرار گرفته‌اند که مختص و یا مشترک بین دسته‌ای از این سلول‌ها می‌باشند.<sup>۵</sup> تعداد مارکرها محدود بوده و گهگاه می‌توان یکی از این مارکرها را در چندین نوع سرطان مختلف شناسایی نمود. تکنیک شناسایی این مارکرها پس از دست‌یابی به تکنیک منوکلونال آنتی‌بادی به‌سرعت پیشرفت نمود و هم‌اکنون از روشهایی مانند ELISA، IRMA، EIA برای سنجش این تومورمارکرها استفاده می‌شود.<sup>۴</sup>

تحقیقات بعدی نشان داد که تنها تعداد اندکی از این مارکرها محدود به سلول‌های سرطانی بوده و می‌توان از آنها برای تشخیص افتراقی سرطان‌های مختلف استفاده نمود. از طرفی، برخی از این تومورمارکرها چنان سودمند هستند که علاوه بر تشخیص افتراقی می‌توان با پی‌گیری بیمار به میزان موفقیت درمان نیز پی برد.<sup>۲</sup> در حال حاضر تومورمارکرها را به سه گروه مجزا تقسیم می‌کنند<sup>۳،۶</sup> گروهی از تومورمارکرها که می‌توانند میزان تکثیر سلولی را مشخص نمایند. در این دسته تومورمارکرهاى مهمی چون TPA و TPS قرار دارند که مقدار آنها با استفاده از الیزا سنجیده می‌شود. گروهی دیگر از تومورمارکرها مربوط به سلول‌های لایه میانی تومورها بوده و از سلول‌های زنده که قابلیت تقسیم شدن ندارند ترشح می‌گردند. این سلول‌ها معمولاً موادی را تولید می‌کنند که اغلب به‌طور تیبیک مربوط به سلول‌های مبدأ تومور می‌باشند. در این دسته می‌توان

## یافته‌ها

سرم ۸۱ بیمار مبتلا به سرطانهای دستگاه گوارش پس از بررسی از لحاظ میزان TPS مورد بررسی قرار گرفت و بر اساس نوع درمان انجام شده بر روی هر بیمار در هر نوع سرطان بیماران به گروه‌های مختلف طبقه‌بندی شده و نتایج آن مورد بررسی قرار گرفت.

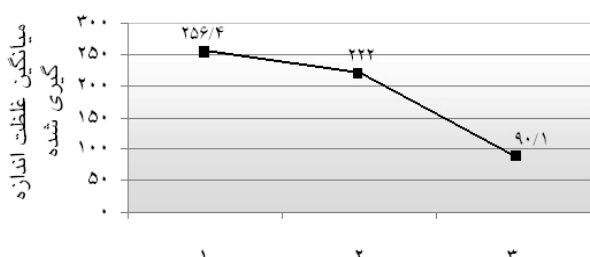
سرم ۳۷ نفر از بیماران مبتلا به سرطان مری بستری در بخش‌های مختلف انستیتو کانسر از نظر مقدار TPS مورد بررسی قرار گرفت (نمودار شماره ۱). از این تعداد ده بیمار با روش رادیوتراپی مورد درمان قرار گرفته بودند چهار نفر بعد از انجام عمل جراحی فوت شدند ۱۳ نفر با روش جراحی معالجه شده بودند. در مورد سایر بیماران مبتلا به سرطان مری به دلیل عدم دسترسی به کیت اضافی جهت انجام آزمایش، فقط یک نوبت (قبل از شروع درمان) از نظر مقدار TPS مورد ارزیابی قرار گرفتند که به ترتیب مقادیر TPS در سرم آنها ۹۸، ۸۰، ۲۶۰، ۱۰۰، ۹۷، ۲۱، ۱۰۸، ۱۱۳ و ۱۲۲ واحد در لیتر بود. در مجموع ۳۷ بیمار یاد شده میانگین TPS در سرم آنها قبل از شروع درمان برابر ۲۵۶/۴، بعد و یا در خلال درمان ۲۲۲ واحد در لیتر بود. این مقدار در گروه سوم قبل از ترخیص بیمار ۹۸/۱ واحد در لیتر اندازه‌گیری شد.

سرم ۲۰ بیمار مبتلا به سرطان معده در طی درمان از نظر میزان TPS مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار شماره ۲). در سه بیمار به دلیل گسترش وسیع تومور و یا ناراحتی قلبی، درمانی انجام نشد. در خلال مدت بستری از هر بیمار در سه نوبت نمونه‌گیری صورت گرفت. با مقایسه TPS در سرم سه بیمار ذکر شده مبتلا به آدنوکارسینومای معده که توسط شیمی‌درمانی معالجه گردیدند در مقدار TPS تغییراتی مشاهده شد. مقایسه میانگین سه بیمار اخیر نشان‌دهنده افت میزان پرولیفراسیون سلول‌های تومورال پس از درمان و اوج‌گیری مجدد رشد و تکثیر آنها به دلیل فعالیت میتوزی این سلول‌ها بعد از حذف اثر درمانی می‌باشد. یک نمونه مربوط به بیماری بود که تحت رادیوتراپی قرار گرفته بود و دوره درمان به دلیل خرابی دستگاه ۶۰ روز به طول انجامیده بود. وضع بیمار در نیمه اول درمان رضایت‌بخش بود ولی پس از وقفه‌ای که در درمان صورت گرفت کاهش وزن و احساس درد نیز مجدداً آغاز شد همراه با این علائم اندازه‌گیری TPS در سرم

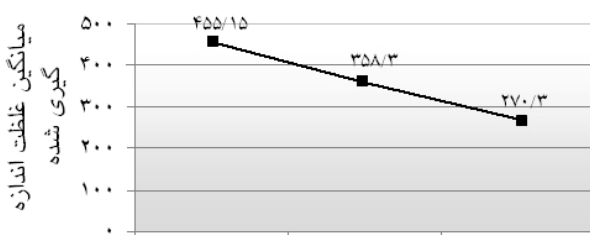
کانسر بیمارستان امام خمینی و نمونه‌های نرمال از بخش ایمونولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران و انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. به‌طور کلی ۱۰۶ نمونه سرمی برای ارزیابی میزان TPS تهیه شد که از این تعداد ۸۱ نمونه مربوط به بیماران و ۲۶ نمونه آن به افراد نرمال تعلق داشت. از مجموع بیماران مبتلا به سرطان، به ترتیب ۳۸ نفر مبتلا به سرطان مری، ۲۰ نفر مبتلا به سرطان معده و ۲۳ نفر مبتلا به سرطان کولون رکتال بودند. تعداد نمونه‌های گرفته شده از این بیماران در حین درمان در طی یک تا پنج مرحله صورت گرفت و نمونه‌گیری بسته به نوع درمان متفاوت بود. در بیمارانی که با جراحی درمان شده بودند یک نمونه قبل از جراحی، یک نمونه یک هفته بعد از جراحی و نمونه‌گیری سوم قبل از مرخص شدن بیمار (۱۴ روز بعد از عمل جراحی) گرفته شد.

در برخی موارد بیمار قبل از مرخص شدن یک دوره شیمی‌درمانی را پشت سر گذاشته بود که در این موارد نمونه‌گیری پس از یک هفته از شیمی‌درمانی یکبار دیگر تکرار می‌شد. به‌علت مراجعه مجدد بیماران تحت مداوا (هر سی روز یکبار) به انستیتو کانسر نمونه‌گیری سوم قبل از شروع درمان جدید انجام می‌شد.

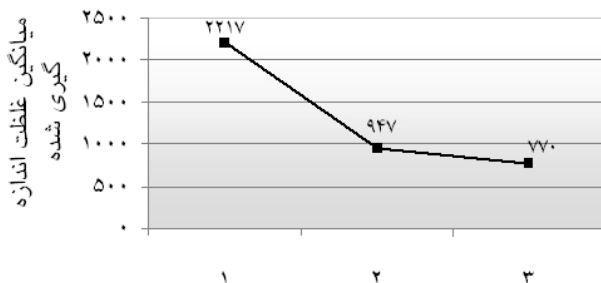
در مورد بیمارانی که تحت رادیوتراپی قرار گرفته بودند سعی شد نمونه‌گیری قبل از رادیوتراپی، در خلال رادیوتراپی و قبل از مرخص شدن بیمار صورت گیرد. در مواردی هم که به دلیل پیشرفت زیاد بیماری درمانی صورت نگرفته بود در طول زمان بستری سه نوبت به فواصل زمانی مساوی نمونه‌گیری به‌عمل آمد. در هر بار نمونه‌گیری دو تا سه میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته می‌شد. این نمونه‌ها پس از جمع‌آوری برای جداسازی سرم به آزمایشگاه منتقل می‌شد. برای جداسازی سرم ابتدا خون را بوسیله سرنگ و به آرامی به درون لوله‌های آزمایش در پیچ‌دار ریخته و به مدت نیم ساعت در دمای اتاق نگهداری کرده و سپس بوسیله اسپاتول لخته را از سرم با دقت جدا کرده، سپس سرم رویی (پس از سانتریفوژ به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۶۰۰ دور بر دقیقه) به آرامی به‌وسیله پپیت پاستور برداشته و در ویالهای دو میلی‌لیتری ریخته و در فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد تا روز آزمایش نگهداری گردید. اندازه‌گیری TPS در سرم بیماران بوسیله روش الیزا و کیت مخصوص سنجنش TPS ساخت شرکت BEKI DIAGNOSTIC AB کشور سوئد انجام شد.



نمودار-۱: مقایسه میانگین TPS اندازه‌گیری شده در سرم مبتلایان به سرطان مری در طی مراحل مختلف (۱- قبل از درمان، ۲- حین درمان، ۳- هنگام ترخیص)



نمودار-۲: مقایسه میانگین TPS اندازه‌گیری شده در سرم مبتلایان به سرطان معده در طی مراحل مختلف (۱- قبل از درمان، ۲- حین درمان، ۳- هنگام ترخیص)



نمودار-۳: مقایسه میانگین TPS اندازه‌گیری شده در سرم مبتلایان به سرطان کولو-رکتال در طی مراحل مختلف (۱- قبل از درمان، ۲- حین درمان، ۳- هنگام ترخیص)

## بحث

در بیماران مبتلا به سرطان مری فقط در چهار مورد از ۳۷ بیمار، میزان TPS موجود در سرم بیماران پایین تر و یا برابر کاتاف اعلام شده از طرف شرکت سازنده کیت الیزا (۸۰ واحد در لیتر) بود با این حال در آزمایشاتی که طبق استاندارد شرکت سازنده بر روی بیماران مبتلا به سرطان مری انجام شد در حدود ۸۹ درصد بیماران مبتلا به سرطان مری در اولین نوبت نمونه‌گیری دارای TPS بیش از ۸۰ واحد در لیتر

نیز حکایت از فعال شدن مجدد تومور و یا متاستازهای آن داشت (میزان TPS در حین درمان در چهار مرحله نمونه‌گیری به ترتیب ۱۶۹، ۴۹، ۷۵، ۱۶۳، واحد در لیتر بود). در سرم ده نفر دیگر از مبتلایان به سرطان معده در حین درمان با جراحی میزان TPS مورد بررسی قرار گرفت. همچنین میزان TPS در سرم سه بیمار قبل از انجام هر گونه درمانی اندازه‌گیری شد. در این سه بیمار به دلیل محدودیت در اندازه‌گیری TPS فقط یک نوبت نمونه‌گیری صورت گرفت که نتایج آن عبارتند از ۳۰۵، ۴۴ و ۶۷ واحد در لیتر.

در کل میانگین میزان TPS موجود در سرم افرادی که تحت درمان قرار گرفتند به ترتیب برابر بود با ۴۵۵/۱۵ واحد در لیتر قبل از درمان، ۳۵۸/۳ واحد در لیتر بعد از درمان و ۲۷۰/۳ واحد در لیتر قبل از مرخص شدن بیمار. این اطلاعات نشان می‌دهد تقریباً در همه موارد، درمان قطعی انجام نشده و بیماری مجدداً در حال عود بوده است. البته در بیمارانی که جراحی شده بودند میزان افت TPS مشهودتر بود ولی این میزان فقط در یک نفر از بیماران به حد نرمال نزدیک بود.

سرم ۲۳ بیمار مبتلا به سرطان کولو رکتال برای اندازه‌گیری مقدار TPS مورد آزمایش قرار گرفت و اثر روشهای درمانی مختلف بر میزان TPS موجود در سرم ارزیابی شد از مجموع بیماران فوق ۱۲ بیمار در حین درمان با داروهای شیمی‌درمانی مورد آزمایش قرار گرفته بودند. سه بیمار دیگر مبتلا به آدنوکارسینوم کولو رکتال پس از عمل جراحی، با رادیوتراپی تحت درمان بوده و پنج بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم کولون که جراحی شدند از نظر میزان TPS موجود در سرم مورد بررسی قرار گرفتند. از سه بیمار مبتلا به این سرطان که هیچگونه درمانی بر روی آنها انجام نشده بود نیز نمونه‌گیری به عمل آمد.

میانگین‌های بدست آمده از میزان TPS موجود در سرم افراد مبتلا به سرطان کولو رکتال که مراحل درمانی را طی می‌کردند به ترتیب با ۲۲۱۷، ۹۴۸ و ۷۷۰ واحد در لیتر برابر بود.

از ۲۸ نفر داوطلب بخش‌های ایمونولوژی دانشکده بهداشت و انستیتو پاستور ایران برای اندازه‌گیری TPS نمونه‌گیری به عمل آمد. میانگین TPS موجود در سرم این افراد برابر ۳۱/۱۴ واحد در لیتر محاسبه گردید که نزدیک به استاندارد شرکت تولیدکننده این کیت یعنی ۳۵ واحد در لیتر بود.

که دلالت بر آغاز مجدد فعالیت پروليفراسيون كانون‌های باقیمانده از تومور ابتدایی و یا فعالیت متاستازها داشت. در بیمارانی که توسط شیمی درمانی مورد معالجه قرار گرفته بودند (پس از عمل جراحی) در همگی میزان TPS بعد از تجویز دارو کاهش، و تا مرحله بعدی تجویز دارو که حدوداً یک ماه به طول می‌انجامید (غالب بیماران در طول این دوره یک‌ماهه مورد درمان دارویی قرار نمی‌گرفتند) افزایش TPS مشاهده گردید. لازم به ذکر است که در سه مورد بیمارانی که هیچگونه درمانی بر روی آنان در طی مدت بستری صورت نگرفته بود میزان TPS اندازه‌گیری شده حاکی از افزایش میزان میتوز در آنها بود که این مسئله دلالت بر رشد کانون‌های تومورال داشته است. در سرطان کولون نیز از تعداد ۲۳ بیمار مبتلا، هشت بیمار برای اولین بار مراجعه کرده بودند. میزان TPS موجود در سرم همگی این افراد نیز بالاتر از کات آف اعلام شده توسط شرکت بود و میانگین مقدار آن در حدود ۱۷۶۷ واحد در لیتر بوده است که با میانگین دو گروه بیماران قبلی کاملاً متفاوت بود. علت این امر را می‌توان به نوع بدخیمی در افراد مبتلا به سرطان‌های کولو رکتال و رده‌های سلولی درگیر در آن و یا وسعت زیاد مناطق تومورال در کولون نسبت به معده و یا مری نسبت داد. در سه بیمار از ۱۵ بیمار که همگی حداقل یکبار تحت جراحی قرار گرفته بودند میزان TPS اندازه‌گیری شده در اولین مرحله نمونه‌گیری کمتر از cut of بود. حدود ۸۰ درصد بیماران مبتلا به کانسر کولو-رکتال دارای میزان TPS بالاتر از کات آف بودند. در بیمارانی که به روش جراحی و برای اولین بار تحت درمان قرار گرفتند میزان TPS در همگی آنها پس از انجام عمل جراحی (مرحله دوم نمونه‌گیری) افت نشان داد و تنها در یک بیمار در مرحله سوم نمونه‌گیری یعنی قبل از مرخص شدن افزایش میزان TPS مشاهده گردید. در بیمارانی که قبلاً تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و در زمان نمونه‌گیری مرحله درمانی جدیدی بوسیله رادیوتراپی برای آنان آغاز گردیده بود، میزان TPS فقط در یک مورد کاهش نشان داد و در بیمارانی که همانند گروه فوق دارای حداقل یک عمل جراحی بودند و در هنگام نمونه‌گیری مرحله جدیدی از درمان را به روش شیمی درمانی آغاز کرده بودند (۱۱ بیمار) ۹ بیمار پس از انجام شیمی درمانی دارای کاهش میزان TPS (در دومین مرحله از نمونه‌گیری) بودند، از این میان یک بیمار دارای افزایش شدید میزان TPS در سرم بود که دو

بودند ولی باید خاطر نشان ساخت که میانگین میزان TPS در اولین نوبت (قبل از شروع درمان) در حدود ۲۵۶ واحد در لیتر بود که به مقدار قابل توجهی بالاتر از cut of می‌باشند (ماکزیمم TPS به دست آمده در اولین نمونه‌گیری و قبل از شروع درمان بر روی این بیماران در حدود ۴۰۰ واحد در لیتر بود (فقط یک مورد)) پس از درمان در بیمارانی که روش درمانی آنها با استفاده از عمل جراحی بود میزان TPS در ۹۰ درصد بیماران حدود یک هفته بعد از جراحی کاهش نشان داد که نشانه موثر بودن درمان بوده است. در ۳۳ درصد این بیماران اندازه‌گیری میزان TPS در مرحله سوم نمونه‌گیری (قبل از مرخص شدن) نشان‌دهنده ادامه روند کاهش این تومورمارکر بوده است. این مسئله حاکی از رشد مجدد کانون‌های باقی مانده تومورال در ۶۷ درصد از بیماران این گروه می‌باشد. در بیمارانی که توسط رادیوتراپی مورد درمان قرار گرفته بودند بعد از گذشت ده بار رادیوتراپی (نصف دوره درمان) اندازه‌گیری میزان TPS حاکی از کاهش این تومورمارکر در همگی آنها بود، در سومین نمونه‌گیری (قبل از مرخص شدن) این بیماران اندازه‌گیری مجدد TPS نشان داد که در ۲۳ درصد بیماران مقدار این تومورمارکر افزایش پیدا کرده است و این خود دلالت بر فعال شدن مجدد کانون‌های مقاوم به درمان بوده است.

در بیماران مبتلا به سرطان معده نیز از ۲۰ بیمار، ۱۶ بیمار برای اولین بار تحت درمان قرار می‌گرفتند از این تعداد، TPS موجود در سرم تنها یک بیمار پایین‌تر از ۴۴ واحد در لیتر یعنی کات آف اعلام شده توسط شرکت بود و یا به عبارتی حدود ۹۴ درصد بیماران از نظر میزان TPS موجود در سرم در محدوده بیماران سرطانی قرار داشتند. لازم به ذکر است، بیمارانی که قبلاً تحت عمل جراحی قرار داشتند و در زمان اولین نمونه‌گیری برای شروع مرحله جدید درمانی مراجعه کرده بودند که همگی دارای میزان TPS بالاتر از ۸۰ واحد در لیتر بودند. میانگین بدست آمده در این گروه در اولین نمونه‌گیری ۴۵۵ واحد در لیتر و بیشترین میزان مشاهده شده در این گروه ۲۰۰۰ واحد در لیتر بود. در ۹ بیمار از ده بیماری که تحت عمل جراحی قرار گرفتند پس از پشت‌سر گذاشتن هفت روز از عمل جراحی، میزان TPS موجود در سرم کاهش یافته بود. چهار نفر از این بیماران هنگام مرخص شدن (سومین مرحله نمونه‌گیری) دارای افزایش TPS بودند

به تعیین پیش‌آگهی و بررسی احتمال عود تومور دارد، آشکار می‌گردد درحالی‌که تومورمارکرها و بخصوص TPS فاقد این نقص بوده و می‌توانند عود را در کانون‌های تومورال باقیمانده بخوبی نشان دهند. در حال حاضر هزینه بالای استفاده از تومورمارکرها در کشور ما برای تعیین پیش‌آگهی و کنترل سیر بیماری در مرحله پس از درمان باعث می‌گردد 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 رده‌های سلولی بدخیم می‌توان زمینه تولید پلی کلونال آنتی‌بادی بر علیه این مارکر و تهیه کیت‌های آزمایشگاهی مناسب راه‌اندازی این آزمون در داخل کشور برای کاهش هزینه‌های مربوط به این آزمایشات را فراهم نمود. امید است سایر پژوهشگران که در این زمینه فعالیت دارند بتوانند با استفاده از اطلاعات موجود گامی در جهت راه‌اندازی این تست‌های تشخیصی بردارند و نهایتاً قدم‌های مثبتی در جهت کنترل و مهار این بیماری مهلک برداشته شود.

بار تحت عمل جراحی قرار گرفته بود. آزمایش بر روی سرم این بیمار در مرحله سوم نمونه‌گیری و قبل از تجویز مجدد داروهای شیمی‌درمانی حاکی از افزایش شدید پرولیفراسیون بود (۷۱۷۵ واحد در لیتر). افزایش میزان TPS در این بیمار همزمان با افزایش وخامت حال بیمار بود به طوری‌که بیمار یک ماه پس از آخرین نمونه‌گیری بر اثر شدت بیماری و وسعت متاستازها درگذشت. حال با مقایسه میانگین غلظت تومورمارکر TPS در بیماران مبتلا به انواع سرطان‌های دستگاه گوارش و نقش ارزنده آن در تشخیص بیماری سرطان و نتایج سایر تحقیقات بعمل آمده<sup>۹</sup> می‌توان امیدوار بود که در آینده این تومورمارکر به‌عنوان یک ابزار شناسایی دقیق در همه انواع تومورها مورد استفاده قرار گیرد چرا که روش‌های دیگری که هم اکنون در تشخیص سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند (از قبیل سونوگرافی و سایر روش‌های تصویر برداری و بیوپسی) هر یک معایب خاص خود را دارد که عملاً استفاده از آنها را مشکل می‌سازد، این معایب خصوصاً در مراحل بعد از درمان و در پیگیری بیمار احتیاج بیشتری

## References

1. Dean M. Principles of molecular cell biology of cancer. In: Cancer principles and practice of oncology. V Devita, New York: JB Lippincott Company 1989; p.14-112.
2. Herverman B, Frideman H. Cancer Immunology. In: Manual of Clinical Laboratory Immunology. Rose N, Macario J, Fahey H, Friedman. Washington, DC: Carden Jennings Publishing Co: 1992; p. 789-819.
3. Livingston B. Tumor cell ciologh and kinitics. In: Surgical Oncology: Pilch Y. New York: McGraw-Hill Book Company: 1984; p. 108-23.
4. Greenberg B. Mechanisms of Tumor Immunology. In: Basic and Clinical Immunology. Stites D. New Jersey : Prentic Hall International Inc: 1991; p. 580-89.
5. Bjorkland D, Bjorkland V. Antigenicity of pooled human malignant and normal tissue by cytoimmunological technique: presence of an insoluble heat labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 1957; 10: 153-84.
6. Bjorklund D. Biochemical basic for tumor marker with special reference to TPS: IV International symposium on biology and clinical usefulness of tumor markers: Spain 1993.
7. Merrink Jan. TP(A) or TP(S): What's the question? *Tumor Marker Update* 1993; 4: 71-3.
8. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali MD. 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; 19: 1871-6.
9. Madersbacher S. TPS in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 1993; 24: 36-9.
10. Van Dalen A, Nap M. Facts about TPS, TPA and Cytokeratins. IV international symposium on biology and clinical usefulness of tumor markers: Spain 1993.
11. Bjorklund B, Eklund G. Physiology of cancer as reflected by markers, specially proliferation marker TPS. *Anticancer Res* 1992.
12. Behatavdekar J. Circulating prolactin and TPS in monitoring the clinical course of male patient with metastatic tongue cancer. *Anticancer Research* 1993; 13: 237-40.

## Assessment of TPS tumor marker with ELISA for early detection and monitoring of gastrointestinal cancers

Salehi Nodeh A.R.<sup>1\*</sup>  
Ghaffori Sh<sup>1</sup>  
Alimohamadian M.H.<sup>2</sup>  
Sarraf Nejad A<sup>1</sup>  
Mirshafiei A<sup>1</sup>

1. Department of  
immunology  
2. Department of  
immunology, Pastor Institute

Tehran University of  
Medical Sciences

\* Corresponding author  
Dept. Pathobiology, Public  
health Faculty, Poursina St.,  
Keshavarz Blvd., Tehran  
Tel: +98-21-88951404  
Email: arsen51@yahoo.com

### Abstract

**Background:** TPS is one of the tumor markers which has specially been considered due to its exclusive physiological characteristics like its easy measurement in serum of cancer patients. This study has been due to evaluate the efficiency of this tumor marker in the prognosis, treatment control and follow up of patients with gastrointestinal cancers including esophagus, stomach and colorectal.

**Methods:** TPS has been measured in 109 persons including 28 healthy people and 81 patients with different gastrointestinal malignancies which were composed of 38 patients with esophageal cancer, 20 ones with stomach cancer and 23 ones with colorectal cancer. Sampling has been done in three times depending on treatment methods. TPS has been measured with ELISA in samples which contend of 2 to 3 ml of serum from patients and the health.

**Results:** The obtained results, demonstrate the obvious changes in TPS serum level in patients underwent various treatment procedures.

**Conclusion:** The results have revealed that the serum TPS is not only as a measure of prognosis but also would be helpful in follow up and treatment control of the disease. Moreover the results has shown that serological analysis can be settled in the diagnosis and follow up with production of polyclonal antibody against TPS gene family and planning appropriate pattern.

**Keywords:** gastrointestinal malignancies, TPS tumor marker, ELISA method.