

غلام رضا هدایتی، کارشناس نظارت و ارزیابی آزمایشگاه ها،
مدیریت امور آزمایشگاه های معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

مروری بر تومور مارکرها در آزمایشگاه



این مقاله گذری کوتاه بر بیومارکر یا تومور مارکرها است.
تومور مارکر را می توان به عنوان ملکولی در نظر گرفت که احتمال وجود سرطان را تعیین می کند و یا اطلاعاتی درباره رفتار سرطان مثل گسترش و متاستازی شدن آن و احتمال عود و برگشت سرطان در اختیار ما قرار

می دهد. 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. اغلب پروتئینی هستند که توسط خود بافت سرطانی یا گاهی بدن در پاسخ به رشد سرطان تولید می کند.
اکثر تومور مارکرها جزو 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. تومور مارکر ها، در واقع مواد بیوشیمیایی هستند که در حالت عادی و نرمال سلول ها و بافت ها وجود ندارند. بنابراین ما با سنجش و شناسایی آن ها می توانیم به وجود تومور در فرد پی ببریم. تومور مارکر، عمدتا توسط سلول های سرطانی و یا سایر سلول های بدن و در واکنش به شرایط خوش خیم یا بدخیم تولید می شود. این مواد در خون، ادرار، مدفوع، تومورها و یا سایر مایعات بدن افراد مبتلا به سرطان یافت می شوند. این نشانگرها ممکن است به همراه سایر آزمایش ها و روش ها برای کمک به تشخیص، پیش بینی و نظارت بر واکنش فرد به درمان، و عود سرطان ها به کار رود.

اولین مارکری که برای بررسی سرطان مورد استفاده قرار گرفت (HCG) human chorionic gonadotropin (HCG) بود که برای تست حاملگی استفاده می شد. میزان بالای این مارکر در خون افراد ممکن است علامتی از سرطان های مربوط به جفت (gestational trophoblastic disease (GTD) نامیده شود، 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 شود. هدف از جستجو و تحقیق در زمینه تومور مارکرها، پی بردن به وجود سرطان است که با یک تست ساده خون علاوه بر ردیابی سرطان در فازهای اولیه بتوان از بروز میلیون ها مرگ در سال جلوگیری کرد. اولین موفقیت برای دستیابی به تست خون، شناسایی سرطان در سال ۱۹۶۵ بود که cancer antigen (CEA) 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 CA۱۲۵ برای سرطان رحم بود. از اوایل دهه 1990 (prostate specific antigen) Screen PSA برای سرطان کولون شناخته شد. از جمله مارکر CA19-9 برای سرطان کولون و پانکراس، CA15-3 برای سرطان سینه و CA۱۲۵ برای سرطان رحم بود. از اوایل دهه 1990 (prostate specific antigen) Screen PSA برای سرطان کولون شناخته شد. از جمله مارکر CA19-9 برای سرطان کولون و پانکراس، CA15-3 برای سرطان سینه و CA۱۲۵ برای سرطان رحم بود. از اوایل دهه 1990 (prostate specific antigen) Screen PSA برای سرطان کولون شناخته شد. از جمله مارکر CA19-9 برای سرطان کولون و پانکراس، CA15-3 برای سرطان سینه و CA۱۲۵ برای سرطان رحم بود. از اوایل دهه 1990 (prostate specific antigen) Screen PSA برای سرطان کولون شناخته شد. از جمله مارکر CA19-9 برای سرطان کولون و پانکراس، CA15-3 برای سرطان سینه و CA۱۲۵ برای سرطان رحم بود.



شروع تومور مارکر وجود دارد: آنتیژن: CA-125,CEA, ...
و هورمونی: کلسیتونین، HCG, ... و آنزیمی: PSA, ...
ورسپتورباقتی: ER,PR, ... و آنکوژن: Ras, Myc, ...

آزمایش تومور مارکر

در صورتی که هدف از سنجش، تعیین اثر بخشی درمان و یا بررسی بازگشت سرطان باشد، سطح مارکر در چند نمونه، در زمان های مختلف بعد از درمان بررسی خواهد شد. این اندازه گیری سریالی، تغییر سطح مارکر را در طول زمان نشان می دهد. با این که تومور مارکرها در تعیین روند درمان و ارزیابی احتمال بازگشت مجدد سرطان بسیار مفید هستند.



انواع مختلف تست تومور مارکر وجود دارد که هر کدام برای تشخیص تومور بافت خاص، میزان پیشرفت، میزان تهاجمی بودن، امکان درمان با درمان های هدفمند را در اختیار پزشک و بیمار قرار می دهند. افزایش سطح تومور مارکرهای مختلف می تواند نشان دهنده سرطان باشد با این حال بعضی از آن ها در شرایط غیرسرطانی نیز دیده می شوند و در نتیجه برای سرطان تشخیصی نیستند. برای تایید این آزمایشات نیاز به نمونه بیوپسی (نمونه برداری از بافت) است. برای مثال، برای تشخیص وجود تومور سرطانی در رحم، نیاز به نمونه برداری از بافت رحم است که به آن پایپل می گویند.

تومور مارکرها انواع گوناگونی دارند. بعضی فقط در یک نوع از سرطان دیده می شود و گروهی دیگر ممکن است در انواع مختلفی از سرطان ها یافت شود. افزایش میزان تومور مارکرها به تنهایی برای تشخیص سرطان کافی نیست بلکه همراهی آن ها با انجام اعمال تخصصی نظیر ماموگرافی "سونوگرافی" سی تی اسکن می توانند یک آزمون تشخیصی محسوب شود. انواع مارکرهایی که مورد آزمایش قرار می گیرد، شامل:

CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA-125, AFP
free-Beta-hCG, Free PSA, Total PSA

*اگرچه آزمایش های تومور مارکر می تواند اطلاعات بسیار مفیدی را ارائه دهد، اما محدودیت هایی نیز دارد:
- بسیاری از مارکرهای تومور، ممکن است در افراد مبتلا به بیماری غیر از سرطان افزایش یابد.

- برخی از مارکرهای مخصوص نوع خاصی از سرطان است، در حالی که برخی دیگر در چندین نوع مختلف سرطان دیده می شود.

- هر فرد مبتلا به نوع خاصی از سرطان، دارای سطح بالایی از تومور مارکر مربوطه نخواهد بود.

- هر سرطانی تومور مارکر ندارد که مشخص شود با آن ارتباط دارد.

کاربرد بالینی تومور مارکرها

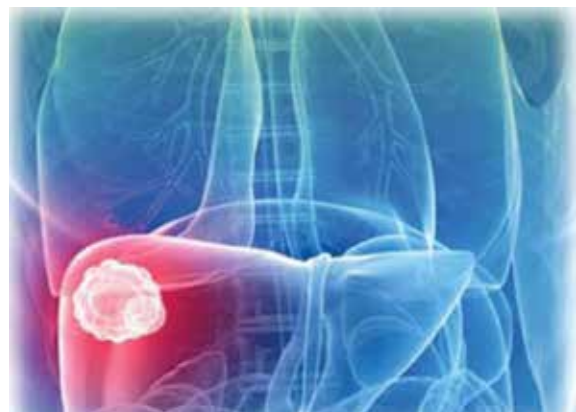
اندازه گیری تومور مارکرها در ارزیابی پیشرفت سرطان، تشخیص باقیمانده تومور بعد از درمان، ارزیابی پاسخ به درمان، بررسی عود مجدد، بررسی میزان مقاومت سرطان به درمان است. اگرچه وجود مقادیر بالای این نوع تومور مارکر می تواند نشانه ای از سرطان باشد، اما به تنهایی معیار تشخیص سرطان نخواهد بود. تومور مارکرها در روند درمان سرطان اندازه گیری و پایش می شود. کاهش سطح تومور مارکر گردش می تواند نشانه تاثیر درمان باشد. این در حالی است که افزایش و یا عدم تغییر سطح تومور مارکر به معنای عدم پاسخ درمان خواهد بود. در برخی سرطان ها، سطح تومور مارکر بر روی مرحله بیماری و پیش بینی وضعیت بیمار موثر است. به عنوان مثال، آلفا فیتوپروتئین که در سرطان بیضه از خون اندازه گیری می شود به تعیین مرحله و روند درمان کمک می کند و یا تست آنتی ژن پروستات که سطح PSA را در خون اندازه گیری می کند، در غربالگری سرطان پروستات مورد استفاده قرار گرفته است. با این حال، بالا رفتن سطح PSA در خون می تواند به دلیل اختلالات خوش خیم و یا سرطان پروستات باشد. بالا بودن سطح PSA الزاماً به معنای ابتلا به سرطان پروستات نیست.

شرح مختصری در مورد آزمایش تومور مارکرها

آزمایش تومور مارکر CEA: نمونه مورد نیاز خون، مایع پری توتن، مایع پلورال و مایع مغزی نخاعی است. این آزمایش برای افراد مبتلا به سرطان کولون درخواست می شود. همچنین برای ارزیابی بهبودی افراد مبتلا به

سرطان درخواست می شود. آنتی ژن کارسینو امبریونیک همان طور که از نام آن پیداست در حالت نرمال در بافت های جنینی وجود دارد بعد از تولد، سطح CEA بدن کاهش می یابد به این صورت که سطح آنتی ژن در بالغین به حداقل می رسد. با شروع گسترش بافت های سرطانی، در خون فرد مبتلا نیز یافت می شود. در ابتدا تصور می شد، CEA تومور مارکر اختصاصی برای سرطان کولون است ولی در ادامه مشخص شد این تومور مارکر در طیف وسیعی از سرطان ها افزایش می یابد. این مارکر در افراد غیرسرطانی مانند سیگاری ها، افراد دارای زخم معده و غیره نیز افزایش می یابد بنابراین یک تست مفید جهت غربالگری سرطان ها در نظر گرفته نمی شود. این تومور مارکر برخلاف غربالگری جهت ارزیابی روند درمان سرطان ها، نقش مهمی ایفا می کند. البته باید توجه داشت که بسیاری از افراد در مراحل اولیه سرطان هیچ علائمی ندارند. و طبق شدت و محل سرطان علائم آن ها متفاوت است. علائمی که ممکن است نشانه ابتلا به سرطان کولون باشد شامل شکم درد، گرفتگی و نفخ، کاهش وزن بدون دلیل، تغییرات مداوم در فعالیت های روده از جمله تغییر رنگ، قوام و ظاهر مدفوع و یا خون در مدفوع است.

آزمایش تومور مارکر آلفا فیتو پروتئین یا AFP: هدف از اندازه گیری سطح AFP خون بررسی آسیب های کبدی و بعضی از سرطان ها است. AFP یک گلیکوپروتئینی است که در حالت نرمال و در دوران جنینی، ابتدا در بافت کیسه زرده سپس توسط کبد جنین در حال رشد ساخته می شود. این گلیکوپروتئین در هفته ششم بارداری در خون جنین و مایع آمنیوتیک ظاهر و در هفته چهاردهم به بالاترین مقدار خود می رسد. بعد از تولد، AFP افزایش و سپس به سرعت کاهش می یابد. اما در زمان آسیب کبدی، کبد مجبور به بازسازی دوباره آن می شود و سطح



آن در خون افزایش می یابد. بنابراین ما با شناسایی و ارزیابی مقدار آن پی به وجود آسیب کبدی می بریم. سطح آلفا فیتو پروتئین در افراد مبتلا به سرطان های کبدی، نوزادان مبتلا به هیپاتوبلاستوما و در تعدادی از افراد مبتلا به سرطان های تخمدان یا بیضه نیز افزایش می یابد.

آزمایش تومور مارکر BetaHCG: نمونه مورد نیاز سرم خون بوده، ناشتایی لازم ندارد. در افرادی که باردار نیستند، نشانه بدخیمی نئوپلاسمی نظیر تومور بیضه و کارسینوم تخمدان است. در چنین مواقعی اندازه گیری HCG به عنوان یک مارکر در ارزیابی پاسخ بیمار به درمان مفید است. اما مقادیر بالای آن در زنان نتیجه سونوگرافی نشانه حاملگی است. به این صورت که گنادوتروپین جفتی انسان در دوران حاملگی، توسط سلول های جفت تولید می شود. این هورمون اولین بار حدود ۱۱ روز پس از لقاح در خون و بین ۱۲ تا ۱۴ روز پس از لقاح در ادرار نیز قابل اندازه گیری است.

آزمایش مارکر CA19-9: اندازه گیری آنتی ژن CA19-9 در خون و سایر مایعات به عنوان یک مارکر در روند درمان برخی سرطان ها مفید است. ناشتایی لازم ندارد. جنس این آنتی ژن از نوع کربوهیدرات است که از گروه خونی لویس مشتق می شود به این صورت که ۷-۵ درصد افراد جهان که دارای گروه خونی لویس منفی هستند، این آنتی ژن را ترشح نمی کنند. آنتی ژن گلیکوپروتئینی CA19-9 بر روی سطح بعضی از سلول های سرطانی تولید می شود. این تومور مارکر در ۷۰ تا ۹۵ درصد سرطان های پانکراس، ۵۰ تا ۶۰ درصد سرطان های معده، ۶۰ درصد سرطان های کبدی صفراوی، ۳۰ درصد سرطان های کولورکتال و به مقدار کم در سرطان های ریه، تخمدان، کلیه یا پروستات افزایش می یابد.

آزمایش تومور مارکر CA15-3: جهت تشخیص سرطان سینه، آنتی ژن CA15-3 به وسیله سلول های طبیعی بافت سینه ساخته می شود ولی در سرطان سینه سطح مارکر CA15-3 افزایش می یابد. همچنین این تومور مارکر برای کنترل پاسخ بیماران به درمان سرطان متاستاتیک پستان استفاده می شود. بیماری های خوش خیم پستان و سرطان ریه، لوزالمعده، تخمدان، سرطان پروستات،

نشانه تومور	نوع تومور مربوط
CEA	سرطان کولون
آلفا فیتوپروتئین (AFP)	سرطان کبد
گناد و تروپین جفتی انسان BhCG	تومور بیضه و کارسینوم تخمدان
19-9CA	سرطان لوزالمعده، اما گاهی نیز سرطان روده بزرگ
CA 15-3	سرطان پستان
CA-125	سرطان تخمدان، گاه در دیگر سرطان ها نیز افزایش یابد.
F PSA	سرطان پروستات

در مراحل اولیه شناسایی می‌شوند. این آزمایش برای غربالگری بیماری سرطان تخمدان در میان خانم‌های با ریسک ابتلا بالا مطرح نیست؛ زیرا سطح تومورمارکر در مراحل اولیه سرطان افزایش نمی‌یابد.

آزمایش تومور مارکر PSA Free یا آنتی ژن اختصاصی پروستات: نمونه مورد نیاز سرم خون بوده، ناشتایی لازم ندارد. نمونه‌گیری باید چند هفته قبل یا بعد از بیوپسی پروستات و قبل از معاینه رکتال انجام شود. عفونت‌های ادراری باعث بالا رفتن مقدار PSA می‌گردد ترجیحا بعد از برطرف شدن مشکل، آزمایش تکرار شود. همچنین باید ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش از مصرف مولتی ویتامین‌ها یا مواد غذایی حاوی بیوتین که معمولا در مکمل‌های تقویتی پوست، مو و ناخن استفاده می‌شود اجتناب شود. PSA پروتئینی است که در درجه اول به وسیله سلول‌های پروستات ساخته می‌شود. پروستات غده کوچکی است که پیشاب راه (urethra) را در مردان احاطه و مایع تشکیل دهنده منی را تولید می‌کند. آنتی ژن اختصاصی پروستات ساخته شده به وسیله غده پروستات غالبا به درون مایع سمینال آزاد می‌شود با این وجود، مقدار کمی از آن در خون یافت می‌شود ولی افزایش قابل توجه آن با سرطان پروستات همراه است. با این وجود در هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) و پروستاتیت، این افزایش نیز مشاهده می‌شود. مؤثرترین استراتژی برای تشخیص به موقع سرطان پروستات، این است که تست تومور مارکر PSA در ۴۰ سالگی آغاز شود و در ۴۵ تا ۵۰ سالگی انجام شود و پس از آن هر ۲ سال یکبار

سیروز، هپاتیت و کولون موجب افزایش سطح این آنتی ژن می‌شوند. نکته دیگر که باید در این آزمایش در نظر داشت این است که در بیمارانی که علائم و سایر نتایج آزمایش‌های آن‌ها نشان دهنده‌ی عود بیماری است، افزایش در این تومورمارکر تشخیص عود سرطان پستان را تایید می‌کند.

آزمایش تومور مارکر CA-125: نمونه مورد نیاز سرم خون است، بیمار ناشتایی لازم ندارد، ولی بیمار باید ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش از مصرف مولتی ویتامین‌ها یا مواد غذایی حاوی بیوتین (B7) که معمولا در مکمل‌های تقویتی پوست، مو و ناخن استفاده می‌شود، اجتناب کند. سنجش سطح پروتئین CA125 جهت تشخیص سرطان، بررسی میزان موثر بودن سیر درمان و عود سرطان تخمدان است. CA125 به عنوان یک تومورمارکر بر روی سطح اغلب (نه همه) سلول‌های سرطان تخمدان ظاهر می‌شود. افزایش آن در همه خانم‌های مبتلا به سرطان تخمدان مشاهده نمی‌شود بنابراین همراه با این تست، آزمایش‌های تکمیلی (مانند transvaginal ultrasound) نیز درخواست می‌شود. CA125 شاخص دقیقی برای تومورهای اپیتلیال غیر موسینی تخمدان است و در بیش از ۸۰ درصد زنان مبتلا به سرطان تخمدان افزایش می‌یابد. این آنتی ژن در سرطان لوزالمعده، کولون، ریهو پستان و همچنین بیماری‌های سیروز، پانکراتیت، پریتونیت، اندومتریوز و بیماری‌های التهابی لگن افزایش پیدا می‌کند. به دلیل اختصاصیت کم این آزمایش، غربالگری مناسبی برای جمعیت عمومی بدون علامت نیست. همچنین علائم سرطان تخمدان معمولا غیراختصاصی هستند و کم‌تر از ۲۰ درصد این سرطان‌ها

تکرار شود. در افراد با PSA بالا نمونه برداری و سونوگرافی پروستات توصیه می شود. در بیش از ۸۰ درصد مردان مبتلا به سرطان پروستات، سطح سرمی PSA بیشتر از ۴ نانوگرم در میلی لیتر است. اما همیشه سطح بالای ۴ نانوگرم در میلی لیتر با سرطان همراه نیست. حساسیت و اختصاصیت PSA نسبت به سایر شاخص های توموری پروستات نظیر اسید فسفاتاز پروستاتی بیشتر است.

تکنیک های جدید اندازه گیری تومور مارکرها

تکنیک الایزا، از روش های رایج برای سنجش مارکرهاى سرمی و تکنیک ایمونوهیستوشیمی برای مارکرهاى بافتی است. با این روش ها، امروزه قادر به ردیابی یک و یا تعداد کمی مارکر به طور هم زمان هستیم، اما دو تکنیک جدید میکروآرای بیان ژن و پروتئومیک این توانایی را دارند که به طور هم زمان صدها و یا هزاران مارکر را ردیابی کنند. براساس تحقیقاتی که در سال های اخیر صورت گرفته، استفاده از میکروآرای به شناسایی تومورهای که از لحاظ مورفولوژیکی شبیه هم هستند، همچنین پاسخ و

یا مقاومت تومورها را به درمان های اختصاصی ارزیابی می کند. این روش قادر به اندازه گیری چندین هزار ژن در سطح RNA است، روش پروتئومیک مارکرها را در سطح پروتئین اندازه می گیرد، تکنیک های پروتئومیک شامل ژل الکتروفورزیز، میکروآرای بافتی، میکروآرای آنتی بادی است. تکنیک Mass Spectrometry قادر است انواع مختلف سرطان را با اختصاصیت و حساسیت قابل توجهی نسبت به مارکرهاى موجود ردیابی کند.

منابع:

- کتاب اطلاعات جامع آزمایش های تشخیص طبی / گردآورنده وحید فلاح آزاد / مهر ۱۳۹۵
- کتاب بیوشیمی بالینی و تشخیص آزمایشگاهی / دکتر علی رحیمی پور / دانشگاه علوم پزشکی تبریز
- HENRY'S Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods 22nd EDITION Richard A, MD - 2015



فرم اشتراک ماهانه انتشارات ریاستکامی ۱۴۰۰

نام و نام خانوادگی: رشته/تخصص: کد ملی:

نام محل کار: مسئولیت:

نشانی:

کدپستی: تلفن: فاکس:

موبایل: ایمیل:

◆ تکمیل تمام موارد فوق الزامی است ◆

اشتراک ۶ ماهه (با پست سفارشی) ۲.۷۰۰.۰۰۰ ریال / اشتراک یکساله (با پست سفارشی) ۵.۴۰۰.۰۰۰ ریال

مبلغ اشتراک یکساله خارج از کشور با پست سفارشی ۵۰۰ دلار است.
لطفاً برای شروع یا تمدید اشتراک، رسید فیش واریزی را همراه با فرم تکمیل شده فوق به شماره زیر واتسآپ نمایید.

کارت بانک پاسارگاد به شماره کارت ۵۰۲۲-۲۹۱۰-۸۲۸۷-۷۲۲۴ و شماره حساب ۱-۱۲۰۸۴۲۳۴-۸۰۰۰-۲۰۶ به نام آقای محمود اصلانی
تلفن: ۶۶۹۱۰۶۱۶-۸۸۹۸۷۵۰۱-۰۹۱۲۷۲۳۳۴۰۷ ایمیل: matashkhis@gmail.com