

## شاخصهای سرطانی جدید (قسمت دوم)

گردآوری ابوالفضل نظریان<sup>۱</sup>  
ویرایش علمی: دکتر تقی گل محمدی<sup>۱</sup>

### CA 549

شاخص سرطانی جدید دیگر سرطان پستان CA 549 می باشد. از نظر خصوصیات شیمیایی این آنتی ژن گلیکوپروتئینی، اسیدی با وزن مولکولی بالا بوده و با استفاده از الکتروفورز پلی آکریل آمید در حضور SDS و عوامل احیاءکننده روشن شده که از ۲ مولکول پروتئینی با وزن مولکولی ۴۰۰۰۰۰ و ۵۱۲۰۰۰ دالتون تشکیل شده است. به کمک ایمونوهیستوشیمی مشخص شده که CA 549 نه فقط در کارسینومای بافت پستان بلکه در تومور خوش خیم پستان و در تعدادی از بافتهای طبیعی مانند کولون، کبد، طحال، ریه، تخمدان، پانکراس نیز وجود دارد. همانند CA 15-3 میزان CA 549 در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان محدود (لوکالیزه) افزایش داشته ولی در ۴۰/۸۰ بیماران مبتلا به فرم پیشرفته سرطان پستان افزایش بیشتری داشت. میزان آن در سرم تعداد کمی از بیماران با سرطانهای پیشرفته ریه، کولون و پروستات نیز افزایش نشان می دهد. CA 549 همچنین به نسبت کمتری در بیماران مبتلا به امراض خوش خیم افزایش پیدا می کند.

### MSA

MSA یا (Mammary serum Antigen): که با آنتی بادی

### شاخصهای سرطانهای پستان

### (CA 15-3)

تعدادی از آنتی ژنهای مختلف سرطان پستان در سالهای اخیر شرح داده شده اند که به نظر می رسد همه آنها در ارتباط با گلوبولین های شیر باشند. از بهترین شاخصهای شناخته شده سرطان پستان CA 15-3 می باشد. CA 15-3 شاخصی است که با دو آنتی بادی مونوکلونال به نامهای 115D8 (که بر علیه گلوبولین چربی شیر تولید می شود) و دیگری به نام DF3 (که علیه قسمتی از غشاء سلول از کار سینومای پستان تولید می شود) واکنش نشان می دهد. مقادیر بالاتر از ۴۰ U/ml از CA 15-3 تقریباً در ۷۰٪ بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک و بندرت در بیماران مبتلا به سرطان موضعی سرطان پستان دیده می شود. در تشخیص سرطان متاستاتیک بخصوص متاستازهای استخوانی و موضعی حساستر از CEA به نظر می رسد. مقادیر دو شاخص فوق در اکثر سرطانهای پستان با متاستاز کبدی افزایش می یابد. بالاخره هنگامی که مقدار CA 15-3 در بیماران مبتلا به امراض خوش خیم پستان بالا نیست، ممکن است در کارسینومای غیر پستانی مثل بیماری خوش خیم کبد فزونی می یابد. بهترین مورد استفاده CA 15-3 در مورد کنترل درمان بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پستان می باشد که به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است.

می‌رسد که این ماده مختص پروستات بوده و فقط در اپیتلیوم مجرانی و آسینی‌های پروستات یافت می‌گردد (۷ و ۸). PSA انسانی یک سرین پروتئاز بوده که سوبسترای فیزیولوژیکی اش احتمالاً ترکیب غالب پروتئین وزیکوسمینال می‌باشد (۹). کاربرد عمده بالینی PSA در تشخیص آدنوکارسینوم پروستات می‌باشد. عموماً مقدار PSA در بیشتر بیماران دارای سرطان پروستات، زیاده‌تر از اسیدفسفاتاز پروستات (PAP) فزونی می‌یابد.

برای نمونه در ۳ بررسی، مختلف مقایسه‌ای برای PSA و PAP در سرطان پروستات نشان داده شده است که افزایش PSA در ۶۰-۹۶ درصد بیماران و افزایش PAP فقط در ۳۴-۵۴ درصد بیماران مشاهده می‌شود (۱۰، ۱۲) و علاوه بر این، PSA با حجم تقریبی معین تومور، بهتر از PSP همبستگی نشان می‌دهد (۱۱، ۱۲، ۱۷). بیماران مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات PSA از PAP مقادیر بالاتری را نشان می‌دهد (۵۰، ۵۴، ۵۵). بنابراین PSA سرمی نمی‌تواند در تفکیک تومورهای خوش‌خیم از نوع بدخیم پروستات مفید واقع شود. PSA بندرت در بیماران مبتلا به تومورهای غیر پروستات بالا می‌رود.

از آنجا که PSA یک پروتئین مختص عضوی است، مقادیر سرمی آن در بیمارانی که تمامی بافت خوش‌خیم یا بدخیم پروستات با عمل جراحی برداشته شده غیر قابل اندازه‌گیری و ردیابی است. بنابراین اگر PSA پس از برداشتن پروستات یا در زمان مراقبت بیماران در جریان خون مشاهده شود دلیل بر عود و یا متاستاز بیماری خواهد بود. بعد از برداشت کامل پروستات در بیماری بدخیم این عضو، نیمه‌عمر ناپدیدشدن PSA از جریان خون، ۲/۲ روز می‌باشد (۱۰).

اگرچه اطلاعات به دست آمده ابتدائی است ولی به نظر می‌رسد PSA نسبت به PAP در بیماران تحت مراقبت مبتلا به سرطان پروستات شاخص حساستری است. Siddal و همکارانش در یک مطالعه روی ۴۴ بیمار با عود بیماری پروستات نشان دادند (۱۲) که ۷ بیمار با افزایش توأم PSA و PAP و ۱۳ بیمار با افزایش PSA و فقط دو بیمار با افزایش PAP همراه بود. طی مطالعه دیگری PSA سریال در حد نرمال استفاده شد که ۹۶٪ از ۲۶ بیمار PSA زیاده‌تر نشان دادند و متوسط بررسی ۱۲ ماه بوده است. در ادامه مطالعه همان محققین نشان دادند بررسی‌های انجام شده با سریال PSA حساستر از شاخصهای دیگر مثل اسیدفسفاتاز تام پروستات، آلکالین فسفاتاز استخوانی در تعیین زودتر عود سرطان پروستات بودند (۱۳، ۱۴).

مونوکلونال 3E1.2 واکنش نشان می‌دهد (۱). مدارک علمی اولیه نشان می‌دهد که MSA حساستر از شاخص قبلی برای تشخیص سرطان پستان می‌باشد. Sacks و همکارانش نشان داده‌اند (۲) که در MSA در ۶۸ درصد بیماران مراحل او II سرطان پستان فزونی می‌یابد، در حالی که CA 15-3 فقط در ۳٪ بیماران افزایش پیدا می‌کند. این یافته‌ها به هر حال باید تأیید شوند و هیچ مدرک علمی در رابطه با سطح MSA در بیماریهای خوش‌خیم یا مقادیر سریال آن در بیماران سرطانی انتشار نیافته است.

### (Mucinous Carcinoma Associated) MCA

آنتی‌ژن دیگر در رابطه با سرطان پستان، آنتی‌ژن همراه با کارسینوم موسینی پستان MCA است. گزارشهای اولیه حاکی از ارتباط سطح سرمی MCA با CA 15-3 می‌باشد (۳). به نظر می‌رسد MCA نسبت به CA 15-3 در مراقبت و پیگیری بیماران مبتلا به سرطان پستان برتری کمتری دارد ولی لازم است این مطلب مجدداً مورد تأیید قرار گیرد (۳).

### دیگر شاخصهای سرطان پستان

تعداد دیگری از شاخصهای مذکور در متون علمی توصیف شده‌اند که شامل HMFGB1B.CAA.WT می‌باشند (۴، ۵، ۶). تمامی این آنتی‌ژنهای سرطانی و آنهایی که در مباحث فوق ذکر شد احتمالاً با یکدیگر در ارتباط نزدیک هستند. آنتی‌بادیهای مختلف ممکن است با اپی‌تپ‌های مختلف واکنش‌هایی نمایند که منجر به نتایج مختلفی شود که در متون علمی درج می‌شود. غیر از MSA هیچ‌کدام از شاخصهای سرطان پستان در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان موضعی افزایش نمی‌یابند و بایستی تأکید کرد که نتایج گزارش شده در مورد MSA هنوز باید مورد تأیید قرار گیرند. کاربرد عمده این شاخص در کنترل بیماران مبتلا به سرطان پستان است. در مورد این که کدامیک از شاخصهای جدید سرطان پستان به طور معنی‌داری بهتر از دیگری می‌باشد باید منتظر مطالعات جدیدتر بود.

### شاخصهای سرطان پروستات (Prostate Specific Antigen) PSA

به عنوان پروتئین مختص پروستات نیز شناخته شده که گلیکوپروتئین با وزن مولکولی تقریباً ۳۳۰۰۰ دالتون به نظر

بر اساس نظرات Stamey و همکاران مزیت عمده کلینیکی PSA بر PAP در کنترل بیماران مبتلا به سرطان پروستات، توانائی آن در تعیین وجود متاستاز در گره‌های صفاقی قبل از متاستاز به استخوان است. برتری PAP بر PSA در کنترل بیماران این است که تفاوت‌های فردی را نسبتاً کمتر از PAP تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۵).

## بحث و نتیجه‌گیری

تولید شاخصهای توموری جدید یکی از جنبه‌های پیشرفت سریع شیمی کلینیکی به شمار می‌رود. از پیشرفتهای مذکور در طی چند سال گذشته کشف شاخصهای بهتری برای کنترل کارسینوم‌های تخمدان، پستان و پروستات و تشخیص آدنوکارسینومای پانکراس بوده است. در حال حاضر تولید آنها با محدودیت‌های بسیاری مواجه است. از مطالب فوق مشخص است که هنوز شاخص اختصاصی واقعی برای سرطان وجود ندارد، بطوری‌که در سرطانهای در مراحل ابتدائی بندرت شاخصها بالا می‌روند و به جز PSA هیچ شاخص اختصاصی عضوی هنوز وجود ندارد.

بعضی از این مسائل ممکن است در آینده مرتفع شوند. محققین با بررسی عوامل تومورزا (Oncogen) و آنکو پروتئین‌ها در سالهای اخیر نشان داده‌اند که ژنهای موتانت یا تغییر یافته در تعدادی از سرطانها وجود داشته که موجب تولید پروتئین‌های غیر نرمال می‌شوند (۱۶ و ۱۷). برای مثال ژنهای موتانت ras در حدود ۴۰ درصد از افراد مبتلا به سرطانهای کولورکتال وجود دارد (۱۸ و ۱۹). علاوه بر آن شواهد اولیه حاکی از امکان وجود ژنهای موتانت در پولیپ می‌باشد (۱۸ و ۱۹) که فاز مورد قبول عامه قبل از بدخیمی و رشد سرطانهای کولورکتال به شمار می‌روند. ژنهای جهش‌یافته ras و پروتئین‌ها در بافت‌ها پیش از بدخیم شدن نقطه روشن مهمی است که شاخصها می‌توانند در مراحل اولیه سرطانها و شرایط قبل از بدخیمی تولید شوند. هر چند ژنهای تغییر یافته ras و پروتئین‌های آن در ۴۰ درصد موارد سرطان کورکتال شاخص ایده‌آلی هستند، ولی یک تحقیق مداوم در مورد ساختمان مولکولهای تغییر یافته احتمالاً ممکن است ما را به کشف مولکولهای ویژه سرطان هدایت کند که در اکثر موارد تومورهای خاص مشاهده میشود. قدم بعدی ممکن است این باشد که این پروتئین‌های تغییر یافته را بتوان در خون دید. بنابراین با تمرکز بر پروتئین‌های جهش‌یافته احتمالاً

روشهای ویژه برای تشخیص سرطان توسعه می‌یابند. نیاز اساسی دیگر اطمینان از اثبات وجود شاخصها در خون بیماران مبتلا به سرطان بدخیم می‌باشد. به جز بعضی استثناات مانند (CA 125 در کارسینوم‌های تخمدان و CA 19-9 در سرطانهای پانکراس) هیچ‌یک از آنتی‌ژنهای موسینی جدید (CA 19-9 و CA 125 یا CA 15-3) در خون بیماران در مراحل اولیه بیماری یافت نمی‌شوند. علاوه بر آن به علت بزرگی اندازه ممکن است به آسانی از غشاء پایه سلولهای پارانشیمی و همبند خارج نشوند. از سوی دیگر مولکولهای کوچک‌تر با سرعت بیشتری از سلولهای سرطانی آزاد شده و از غشاء پایه عبور می‌کنند و سریع‌تر در خون پدیدار می‌شوند. با این وصف HCG کوریوکارسینوما AFP در تراتوم بیضه‌ای بهترین شاخصهای ما بوده و هر دو دارای وزن مولکولی کمی می‌باشند. بنابراین تصور می‌شود که راه نسبتاً معقول در پیشرفت تحقیقات شاخصهای سرطانی جستجوی پروتئین‌های تغییر یافته با وزن مولکولی کوچک خواهد بود که در مراحل اولیه سرطانها نوع خاصی پیدا می‌شوند. اگر چنین شاخصی یافت شود در مرحله بعد باید وجود آن را در حالات قبل از بدخیمی بررسی نمود با این روش میتوان شاخصهای حساس اختصاصی را کشف و معرفی نمود. بالاخره افزایش کاربرد روش‌های بررسی تومورها با شاخصها در افراد مبتلا به سرطان مفید و بسیار پراهمیت است، آیا بیمارانی که در آنها از شاخصها با اندازه‌های سریال برای بررسی استفاده شده از نظر کیفیت زندگی و ادامه حیات نسبت به بیماران کنترل که از روش شاخصها استفاده نشده وضعیت بهتری دارند یا نه؟ به همین ترتیب آیا بیمارانی که برای پی‌بردن به عود تومور آنها قبل از بروز علائم کلینیکی از شاخصهای سریال استفاده شده نسبت به افراد کنترل که شاخص به کار برده نشده بهتر نیستند؟ اکنون زمان پاسخ‌گویی به این سئوالها فرا رسیده است.

## REFERENCES

- 1-Stacker SA.Thompson CH.Riglar C.Mckenzie I; A new breast carcinoma antigen defined by a monoclonal antibody *J Nat Cancer Inst* 1985 ; 75:801-4.
- 2-Sacks N.Stacker SA .Ahompson CH.et al;Comparison of mammary serum antigen (MSA) and CA 15-3 Levels in the serum of patients with breast cancer *Br J Cancer* 1987;56:820-4.
- 3-Browning CK.Mefarlane NP.Horobin TM.et al.Evaluation of the comparative clinical utility of CA 15-3 and mucinous carcinoma-associated antigen (MCA) in the management of breast carcinoma.*Ann Clin Biochem* 1988;25 (Suppl) 545-65.
- 4-Dhokia B.Pectasides D.Self C.et al. A Low PH enzyme-linked immunoassay using two monoclonal antibodies for the serological detection and monitoring of breast cancer . *Br J Cancer* 1986;54:885-9.
- 5- Salinas FA.Wee KW.Ceriani RL.Significance of breast carcinoma associated antigens as a monitor of tumour burden:characterization by monoclonal antibodies.*Cancer Res* 1987;47:907-13.
- 6-Linnsley PS.Ochs V.Laska S et al.Elevated levels of a high molecular weight antigen detected by antibody WI in sera from breast cancer patients. *Cancer Res* 1986;46:5444-50.
- 7-Nadji M.Taber SZ Castro A.et al.Prostate specific antigen:an immunohistologic marker for prostatic neoplasms.*Cancer* 1981;1229-32.
- 8-Watt K.Lee PJ, Timkulu TM.et al.Human Prostate-specific antigen structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci USA*1986;83:3166-70.
- 9- Lilja H.A Kalliaren-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein *J Clin Invest* 1985;76:1899-903.
- 10-Stamey TA.Yang N. Hay AR.et al . Prostatic specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- 11-Heaney JA,Allen MA.Keane T.Duffy MJ.Prostate-specific antigen :superior serum maker for prostatic cancer.*Ir J Med Sci* 1987;138-41.
- 12-Siddall JK;Cooper EH,Newling D. et al.An evaluation of immunochemical measurement of prostatic acid phosphatase and prostatic specific antigen in carcinoma of the prostate *Eur Urol* 1986;12:123-30.

- 13-Killian CS, Yan N, Emrich LJ, et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring of patients with stages B2 to DL prostate cancer . *Cancer Res* 1985;45:886-91.
- 14-Killian CS, Emrich LJ, Vargas FP, et al. Relative reliability of 5 serially measured markers for prognosis in prostate cancer *J Natl Cancer Inst* 1986;179-58.
- 15-Schifman RB, Ahmann FR, Elvick A, et al. Analytical and physiological characteristics of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in serum compared. *Clin Chem* 1987;33:2086-8.
- 16-Bast RC Jr, Hunter V, Knapp RC. Pros and cons of gynecologic tumor markers. *Cancer* 1987;60:1984-92.
- 17-Nishimura S, Sekiya T, Human cancer and cellular oncogenes . *Biochem J* 1987;243:313-27.
- 18-Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-7.
- 19-Forrester K, Almoguera C, Han K, et al. Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 1987;327:293-303.

شیر مادریگی از نعمتهای بسیار ارزشمند  
پروردگار به کودک شماست. او را از این  
نعمت محروم نکنید.