Archive of SID

دانشور
پزشکی

بررسی مقادیر سرمی ملکول‌های sICAM-1 و CEA در بیماران مبتلا به سرطان کولون قبل و بعد از عمل

نویسندگان: دکتر علیرضا عندلیب[1*]، جواد هاشمی‌نیا[2]، دکتر حاجیه قاسمیان‌صفایی[3]، دکتر شادی بابازاده[4]، فرزاد عریضی[5]، فرشته صاحب‌فصول[5] و دکتر عباس رضایی[6]

۱. دانشیار گروه ایمنی‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد ایمنی‌شناسی
۳. استادیار گروه میکروب‌شناسی دانشکده پزشکی اصفهان
۴. متخصص رادیوتراپی اونکولوژی بیمارستان سیدالشهدا اصفهان
۵. مربی گروه ایمنی‌شناسی دانشکده پزشکی اصفهان
۶. استاد گروه ایمنی‌شناسی دانشکده پزشکی اصفهان
* نویسنده مسئول:
Email: andalib@med.mui.ac.ir

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال سیزدهم – شماره ۶۲
اردیبهشت ۱۳۸۵

تاریخ وصول: ۸۳/۸/۱
تاریخ پذیرش: ۸۴/۹/۵

چکیده

مقدمه: مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که بعضی از سلول‌های سرطان، از جمله کولون، دارای بروز افزایش یافته‌ای از ICAM-1 هستند. به علاوه، این ملکول از سلول رها می‌گردد و در محیط مجاور آن قابل ردیابی و شناسایی است و بنابراین امکان سنجش ملکول پروتئین ICAM-1 در سرم افراد مبتلا به سرطان کولون وجود دارد. از CEA، ملکول کارسینوامبریونیک این آنتی‌ژن، به‌عنوان تومور مارکر کولون و به‌عنوان مارکر تشخیص و پیگیری درمان استفاده می‌گردد. سنجش این دو ملکول در سرم افراد مبتلا به سرطان کولون و مقایسه تغییرات مقادیر آن‌ها، قبل و بعد از عمل، در این مقاله مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مواد و روش‌ها: خون سیاهرگی تعدادی از بیماران مبتلا به سرطان کولون، قبل از عمل جراحی گرفته، سرم آن جداسازی، و برای سنجش مارکرهای سرمی CEA و sICAM-1 آماده گردید. ۳ ماه پس از عمل نیز از بیماران خونگیری به‌عمل آمد و گروهی از افراد داوطلب سالم نیز انتخاب و برای مقایسه به‌عنوان کنترل سالم سرم آن‌ها نیز جداسازی گردید.
گروه بیماران شامل ۶۶ درصد مذکر و ۳۴ درصد مؤنث و داخل گروه سنی ۱۱± ۵۶ سال بودند. برای کنترل، یک گروه از افراد سالم انتخاب و همسان‌سازی گردیدند. همچنین به‌منظور سنجش مارکرهای انتخابی از روش سنجش آنزیم ایمنومتریک (EIA) یا الیزا مستقیم غیررقابتی استفاده شد.

نتایج: میانگین مقادیر سرمی CEA در افراد سالم برابر ۱/۶ ± ۳/۶ میکروگرم در لیتر و در گروه بیماران، قبل از عمل جراحی ۲۲/۷±۵۳/۶ و سه ماه پس از عمل برابر ۲۶/۵ ± ۴۱/۳ میکروگرم در لیتر بود. همچنین میانگین مقادیر سرمی sICAM-1 در گروه سالم برابر ۳۹±۱۷۹ و در گروه بیمار، قبل از عمل جراحی برابر ۲۱۹±۷۸۱ و سه ماه پس از عمل جراحی برابر ۱۴۸±۵۸۵ نانوگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

بحث: هر چند مقادیر CEA در تمام بیماران به‌طور معنادار نسبت به گروه سالم افزایش داشت که می‌تواند نشانگر بدخیمی باشد، ملکول ICAM-1 نیز در تمام بیماران مورد آزمایش حالت افزایشی نشان داد. پس از انجام عمل، میانگین سرمی هر دو ملکول کاهش داشته، ولی در همه موارد بررسی شده، کاهش پس از عمل در مقادیر پروتئین‌های سرمی کاهش دیده نشد ولی میزان عدم کاهش برای ICAM-1 کم‌تر از CEA بود. با این حال می‌توان بیان کرد که ICAM-1 سرمی حداقل به‌خوبی CEA و در جنبه‌هایی حتی بهتر می‌تواند به‌عنوان تومور مارکر سرطان کولون مطرح باشد، ولی همواره باید در نظر داشت که فقط یک مارکر برای قضاوت در مورد تشخیص و یا پیگیری در درمان کفایت نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: تومور مارکر، سرطان کولون و CEA و sICAM-1

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن (CEA) اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط فریدمن و گلد (Freedman & Gold) توصیف گردید [۱و۲] که عبارت است از یک گلیکوپروتئین با وزن زیاد که در کولون جنینی و تومورهای با منشأ کولون یافت می‌شود، ولی در کولون افراد بالغ نرمال به چشم نمی‌خورد. نوع محلول CEA در گردش خون افراد مبتلا به بدخیمی‌های پستان، ریه و تخمدان گزارش شده است [۳]. با پیشرفت روش‌های شناسایی ملکولی در سرم این گلیکو پروتئین به‌عنوان مولکولی در تشخیص، آسیب‌شناسی سرطان و نیز در متاستازها مورد مطالعه قرار گرفته است [۴]. مشخص‌شده‌که CEA از خانواده بزرگ ایمنوگلوبولین‌ها است و با وزن ملکولی ۱۸۰ کیلودالتون در چسبندگی سلولی نقش دارد و در حالت فعالیت سلول‌ها از آن‌ها رها می‌گردد و به همین دلیل فرم محلول آن در سرم قابل اندازه‌گیری است [۵]. سنجش CEA در سرم افراد مشکوک و مبتلا به بدخیمی‌های لوله گوارشی، خصوصاً کولون سال‌ها است که انجام می‌شود، ولی ارزش بالینی و نقش بیولوژیک آن همواره مورد تحقیق بوده است [۶].

ICAM-1 نوعی ملکول چسبان سلولی است که هم بر روی سلول‌های اپی تلیال و هم بر روی سلول‌های ایمنی وجود دارد و اولین بار توسط روسلین (Rothelein) در ۱۹۸۶ شرح داده شد [۷]. این ملکول دارای توانایی افزایش بروز و یا کاهش بیان سلولی در اثر عوامل میکروشیمیایی محیطی مثل سایتوکاین‌ها است و با وزن ملکولی ۸۲ کیلو دالتون به خانواده بزرگ ایمنوگلوبولین‌ها تعلق دارد [۸]. مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که ICAM-1 بر روی بعضی از سلول‌های بدخیم، ولی نه بر روی سلول‌های غیربدخیم یا نرمال، بروز می‌کند) [۹]. فرم محلول آن از سلول‌های سرطانی در محیط کشت رها می‌گردد و بنابرین با روش‌های آزمایشگاهی حساس در سوپ محیط کشت قابل اندازه‌گیری است [۱۰]. یافته آزمایشگاهی مذکور این تصور را به‌وجود آورد که ممکن است سلول‌های دچار بدخیمی در بدن (in vivo) نیز مقادیر معتنابهی از این ملکول را بروز دهند و از سلول‌های بدخیم در محیط رها گردند. بنابراین بستگی به توده بدخیم ونیز مکان و نوع بافت می‌توان آن‌را در گردش خون پیگیری و شناسایی کرد [۱۱]. گزارش‌های اولیه نشان داده که فرم محلول ملکول ICAM-1 به‌صورت طبیعی و مقادیر سطح فیزیولوژیک آن در خون قابل شناسایی است. متعاقباً سطح افزایش یافته آن در بدخیمی‌هایی مثل ملانوما. کولون و کارسینومای پستان اندازه‌گیری شده است [۱۲،۱۳و۱۴]. ولی ارزش بالینی و نیز ارزش تشخیصی آن به شدت مورد بحث بوده و نوسانات کمی ICAM-1 محلول در خون هنوز آن‌را به‌عنوان مارکر تشخیصی تومور مطرح نکرده، ولی CEA به‌عنوان مارکر تشخیصی در بدخیمی‌های کولون به‌صورت تجارتی مطرح است [۶]. لذا برای ارزیابی ارزش مقادیر ICAM-1 در تومورهای کولون و ارائه معیاری شناخته شده به‌منظور مقایسه سنجش آن مثل CEA، مقادیر سرمی CEA و sICAM-1 در سرم افراد مبتلا به سرطان کولون قبل از عمل جراحی و سپس تغییرات سرمی این دو ملکول سه ماه پس از عمل برای ارزیابی مقادیر و تغییرات آن بعد از عمل و نیز مقایسه ارزش بالینی این دو ملکول با یکدیگر تحقیق حاضر طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

در یک دوره یک ساله، گروهی از بیماران مبتلا به سرطان کولون و داوطلب برای عمل جراحی انتخاب شدند. این گروه مشتمل بر ۲۳ فرد مبتلا با میانگین گروه سنی ۱۱±۵۶ سال و طیف سنی ۴۱±۷۰ سال، ۶۶ درصد مذکر و ۳۴ درصد مؤنث بود. از بیماران قبل از انجام عمل جراحی خون سیاهرگی محیطی گرفته، سرم خون جدا، و در فریزر منهای ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس ۳-۴ ماه پس از عمل جراحی نیز مجدد خون بیماران گرفته شد. یک گروه ۲۰ نفره از افراد سالم نیز انتخاب و پس از خونگیری به روش فوق تا قبل از

www.SID.ir

Archive of SID

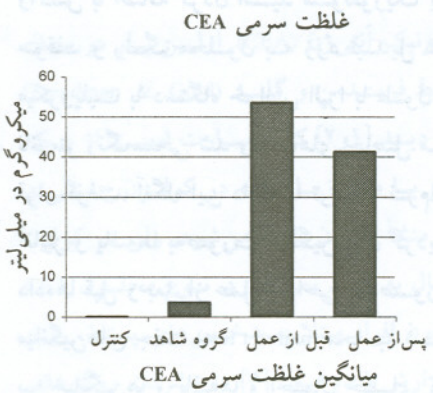
سنجش مارکرهای سرمی به‌صورت فریز نگهداری گردید [۱۵]. جهت سنجش ملکول‌های CEA از روش سنجش آنزیم ایمنومتریک (EIA) استفاده شد [۶]. در این روش بر پایه تکنیک ساندویچ الیزا مستقیم غیررقابتی در فاز جامد به‌کار برده شد. به‌علاوه از آنتی‌بادی مونوکلونال anti-CEA بیوتینیله شده و متصل به HRP استفاده گردید و تغییر رنگ به آبی در اثر واکنش آنزیمی طبق دستورالعمل کیت تجارتی ساخت (CanAg CEA EIA-2002)-Sweden در ۴۵۰ nm به‌عمل آمد و مقادیر حاصل به‌صورت میکروگرم در لیتر (µg/L) گزارش شد. جهت اندازه‌گیری sICAM-1 از روش نورسنجی آنزیمی ایمنواسی استفاده شد که روشی بر مبنای ساندویچ آنزیم ایمنواسی است. در این روش نیز آنتی‌بادی مونوکلونال نوترکیب به‌کار می‌رود که مستقیماً علیه اپی‌توپ‌های sICAM-1 محلول عمل می‌کند. این سیستم اندازه‌گیری بر مبنای اندازه‌گیری مقادیر سرمی sICAM-1 در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک طراحی شده و در آن، مقادیر سرمی به‌صورت نانوگرم در میلی ng/mL بیان می‌گردد. اندازه‌گیری این ملکول در کلینیک کاربرد ندارد و کیت‌های طراحی شده و تجارتی در مصارف تحقیقات توصیه شده است. در این تحقیق از کیت و دستورالعمل آن (h-sICAM-1, Roche Diagnostic, Germany) استفاده گردید [۱۶]. نمونه‌های بیماران طی سال ۱۳۸۱ از بیمارستان الزهرا اصفهان گرفته شد و مراحل آزمایش در گروه ایمنی‌شناسی انجام شد. به‌طور خلاصه سرم‌ها به نسبت یک درصد رقیق شده، در چاهک‌های پلیت‌های پوشیده شده با آنتی‌بادی مونوکلونال موشی (کلون M-15-2) علیه ICAM-1 نوترکیب انسانی پوشش داده شد. سپس از کنژوگه HRP ضد ICAM-1 استفاده شد و به چاهک اضافه گردید. چاهک‌های مورد آزمایش به مدت یک ساعت انکوباسیون شدند تا هر ملکول ICAM-1 به آنتی‌بادی‌ها در کف چاهک باند شود. متعاقباً چاهک‌ها شستشو و کروموژن اضافه شد. پس از ایجاد رنگ آبی در حضور آنزیم پراکسیداز، واکنش با اضافه کردن اسید سولفوریک یک مولار متوقف و رنگ محلول به زرد تبدیل شد. سپس میکروپلیت با دستگاه خوانش الیزا با طول موج ۴۵۰ نانومتر رنگ‌سنجی شد و داده‌های حاصل مورد آنالیز قرار گرفت. آنگاه این داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز و یافته‌ها به‌صورت میانگین بیان گردید. میانگین داده‌ها قبل و بعد از عمل جراحی به‌صورت مقایسه میانگین‌های جفت (paired t test) محاسبه شد. اختلاف بین میانگین‌ها و یافته‌ها و احتمال خطای کم‌تر از ۵ درصد به‌صورت معنادار بیان گردیده است.

نتایج

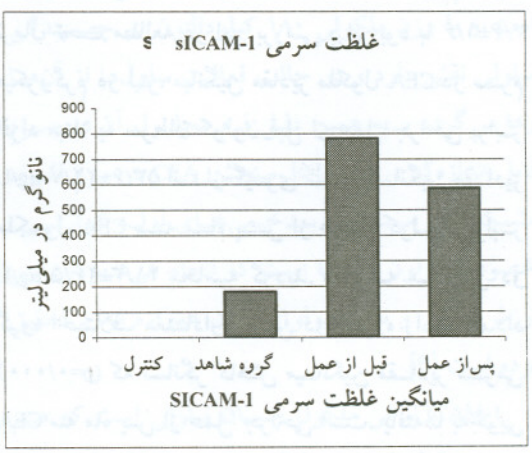
مقادیر حاصل از سنجش ملکول CEA در سرم افراد نرمال تحت مطالعه در این بررسی برابر بود با ۱/۶±۳/۶ میکروگرم در لیتر. میانگین مقادیر ملکول CEA در سرم افراد مبتلا به سرطان کولون قبل از عمل جراحی برابر ۲۲/۷±۵۳/۶ µg/L اندازه‌گیری شد. میانگین مقادیر ملکول CEA سه ماه پس از عمل کولون برابر ۲۶/۵±۴۱/۳ µg/L محاسبه گردید. مقایسه میانگین دو گروه اختلاف معناداری بین دو گروه را نشان داد (p=۰/۰۰۰) که نشانگر کاهش میانگین مقادیر سرمی CEA سه ماه پس از عمل جراحی است. یافته‌ها به‌خوبی نشان می‌دهد که در افراد مبتلا به سرطان کولون، مقادیر CEA تا ۱۴ برابر نسبت به گروه سالم افزایش داشته است. مقایسه داده‌های حاصل از نتایج به‌دست آمده نشان داد که اگرچه میانگین گروه بیمار پس از عمل جراحی به وضوح کاهش داشته، ولی مقایسه تک تک داده‌ها از هر کدام از بیماران نشان داد که این یافته عمومیت ندارد. در بعضی از بیماران مقادیر CEA حتی بعد از عمل کاهش نشان نداد و یا حتی با مقادیر بالاتر مشاهده گردید. در این بررسی در ۲۶ درصد افراد مورد مطالعه سطح سرمی CEA پس از عمل کاهش نداشت و حتی در ۸/۶ درصد از افراد گروه پس از عمل افزایش داشت (داده‌ها نشان داده نشده، بلکه ماحصل بیان

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۱. مقایسه میانگین غلظت سرمی CEA در سرم افراد تشخیص شده برای سرطان کولون قبل و بعد از عمل جراحی و مقایسه با افراد سالم



نمودار ۲. مقایسه میانگین غلظت سرمی sICAM-1 در سرم افراد تشخیص شده برای سرطان کولون قبل و بعد از عمل جراحی و مقایسه با افراد سالم

گردید) (نمودار ۱). سطح سرمی sICAM-1 در گروه غیرمبتلا به سرطان کولون برابر ۳۹±۱۷۹ نانوگرم در میلی‌لیتر اندازه‌گیری گردید. میانگین غلظت سرمی ملکول sICAM-۱ در گروه مبتلا به سرطان کولون قبل از عمل جراحی برابر ng/ml ۲۱۹±۷۸۱ بود. میانگین سطح سرمی sICAM-۱ ۳ ماه پس از عمل جراحی ng/ml ۱۴۸±۵۸۵ اندازه‌گیری شد. داده‌ها به‌خوبی نشان می‌دهد که سطح سرمی sICAM-1 در افراد مبتلا ۵-۴ برابر سطح فیزیولوژیک آن افزایش پیدا می‌کند و مقایسه میانگین دو گروه سرم، اختلاف معناداری را در جهت کاهش مقادیر پس از درمان جراحی نشان می‌دهد ($p<0/5$). بررسی بیش‌تر نشان داد که در ۷ درصد بیماران، پس از گذشت سه ماه از عمل جراحی، سطح سرمی sICAM-1 با قبل از عمل کاهش معناداری ندارد. مقایسه دو گروه بیمار از منظر عدم تغییر یا افزایش مقادیرسرمی CEA و sICAM-1 پس از عمل جراحی نشان می‌دهد که عدم تغییر سطح سرمی برای این دو ملکول در بیماران متفاوتی اتفاق افتاده و رابطه همبستگی از این لحاظ بین بیماران حاصل نگردید (داده‌ها نشان داده نشده) (نمودار ۲).

بحث

هر دو ملکول CEA و sICAM-1 و یا CD54 از خانواده بزرگ ایمنوگلوبولین هستند که همراه با اینتگرین‌ها و کادهرین و سلکتین‌ها به‌صورت ملکول‌های چسبان سلولی عمل می‌کنند [۱۷]. غالب ملکول‌های چسبان سلولی در تنظیم تمایز سلولی، انتقال پیام به سلول و نیز تکثیر سلولی دخالت دارند و تغییرات بروز و ظهور آن‌ها بر روی سلول‌ها می‌توانند نمایانگر رفتار اختصاصی و متفاوت در سلول‌های بافت‌های متفاوت باشد که هر کدام بررسی و مطالعه بیش‌تری را طلب می‌کنند [۱۸]. نقش CEA در تشخیص و تنظیم ارتباط‌های سلولی باعث شده تا در تغییرات بدخیمی‌های سلول‌های کولون به‌عنوان شاخص تغییر رفتار سلولی تلقی گردد [۱۹]. به‌دلیل این‌که برای CEA و آنتی‌ژن‌های وابسته به ملکول CEA در بسیاری از جنبه‌های رشد و تکامل سلولی، به‌ویژه در کارسینوژنز، نقش پر قدرتی به اثبات رسیده لذا در اهداف بالینی و تشخیصی ارزشمند تلقی می‌گردد [۴]. به‌علاوه در سایر بدخیمی‌ها، مثل پستان، پانکراس، معده و تخمدان به تنهایی یا به‌صورت مجموعه با سایر تومور مارکرها از آن استفاده می‌شود که البته افزایش مقادیر آن‌ها با توجه به سایر یافته‌های آزمایشگاهی نیاز به تفسیر دارد [۲۰،۲۱،۲۲و۲۳]. در نتایج حاصل از این مطالعه CEA

www.SID.ir

Archive of SID

به‌خوبی می‌توانست نمایانگر وجود بدخیمی کولون در افراد مبتلا باشد، ولی عدم کاهش سطح سرمی CEA در ۲۶ درصد بیماران می‌تواند نمایانگر گسترش متاستاز و یا درگیری پاتولوژیک در بافت‌های متفاوت باشد که شاید بتواند مستقیماً یا غیرمستقیم به پزشک در پیگیری بیماران کمک کند. به‌علاوه حتی گزارش‌ها نشان می‌دهد که در ۱۵ درصد بیماران مبتلا به کارسینومای کولورکتال، سطح سرمی CEA به‌صورت نرمال باقی می‌ماند و به همین دلیل استفاده از سنجش CEA در سرم برای کاربردهای غربالگری توصیه نشده است [۶]. در نتیجه، این عدم اطمینان در قضاوت با یک تومور مارکر، سیستم تشخیص بالینی را به گسترش جنبه‌های تشخیصی وادار می‌کند. نیز به‌دلیل وجود مقادیر مثبت کاذب و یا منفی کاذب در داده‌های حاصل، به ارزیابی مارکرهای همراه و بررسی‌های بیولوژیک بیش‌تر مورد نیاز است. هر چند بررسی sICAM-1 به‌عنوان تومور مارکر هنوز مورد تأیید قرار نگرفته، ولی در این بررسی مشاهده می‌گردد که افزایش sICAM-1 در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های کولون و سپس کاهش مقادیر سرمی آن پس از عمل جراحی، همخوانی مشابهی با تومور مارکر CEA نشان می‌دهد [۲۴]؛ هر چند که به هر حال، اگر عدم کاهش sICAM-1 در ۷ درصد از بیماران به وجود متاستاز ربط داده نشود بدون تفسیر باقی می‌ماند. با این حال، مطالعات دیگران سطح افزایش یافته‌ای از sICAM-1 را بر روی سلول‌های سرطانی کولون در محیط کشت سلولی [۱۰] و نیز در بافت‌های مبتلا به روش ایمنوهیستوشیمی در بدخیمی کولورکتال نشان داده‌اند [۲۵]. چنان‌که از یافته‌های تجربی بر می‌آید چون sICAM-1 از سلول‌های سرطانی کولونیک کارسینوما به محیط بیرونی رها می‌شوند در سرم قابل شناسایی است. ولی علاوه بر بدخیمی، در بیماری‌های التهابی روده مثل کولیت اولسراتیو و بیماری کرون نیز سطح افزایش یافته‌ای از این ملکول تا دو برابر مقادیر فیزیولوژیک مشاهده شده است[۲۶]. در نتیجه، این ملکول چسبان سلولی نیز به تنهایی نمی‌تواند شاخص اختصاصی بدخیمی کولون باشد، بلکه ممکن است در سایر بیماری‌ها نیز افزایش نشان دهد. با این حال، مائده (Maeda) و همکاران او [۲۷] بیان کردند که بروز sICAM-1 با وجود متاستازهای کولون مرتبط است و آن‌را به‌عنوان شاخص پیش آگهی و پیگیری بیماری عنوان کردند. بنابراین شاید در این بررسی بتوان مشابه نتایج مائده بیان کرد که حداقل از افزایش یا کاهش مقادیر سرمی sICAM-1 مثل CEA در بدخیمی‌های کولون در ارزیابی و پیگیری بیماران استفاده کرد، ولی همچنان گران بودن sICAM-1 نسبت به CEA در شرایط حاضر موضوع دیگری است که باید مد نظر باشد. گزارش‌ها نشان داده که سایر بدخیمی‌ها، مثل سرطان معده و هپاتو سلولار کارسینوما نیز سطوح سرمی ملکول sICAM-1 افزایش یافته‌ای نشان داده‌اند [۱۳و۲۸]، ولی نقش واقعی آن در بیولوژی بدخیمی و منبع سلولی واحد یا متعدد در تولید آن هنوز نیاز به بررسی بیش‌تر دارد. چنان‌که در گزارش تاناکا (Tanaka) و همکارانش [۲۹] بیان شده که کاهش بروز سطح sICAM-1 در سلول‌های سرطانی، باعث پیشرفت متاستاز و گسترش آن به گره‌های لنفاوی می‌گردد. این یافته که البته با روش انجام ادغام ژنتیکی و با تجارب سلولی آزمایشگاهی انجام شده با یافته‌های سرمی که در سنجش تحقیق حاضر به‌دست آمده تباین دارد. به‌علاوه با توجه به این‌که ممکن است sICAM-1 از منابع سلولی غیربدخیم در حال تحریک یا فعال شده، مثل سلول‌های ایمنی نیز رها شود، بنابراین نقش بیولوژی ملکول sICAM-1 و نیز آن‌که شاخص کدام یک از ویژگی‌های بدخیمی‌ها به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم باشد هنوز تجارب آزمایشگاهی و بالینی بیش‌تری باید طراحی و اجرا شود تا وجه اشتراک و افتراق این ملکول با سایر تومور مارکرها و توانایی آن در تشخیص و پیگیری بیماران مشخص گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Gold P, Freedman So. Demonstration of tumour-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 1965; 121: 439-470.
2. Gold P, Freedman So. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J. Exp. Med. 1965; 122: 467-481.
3. Shively JE, Beatty JD CEA-related antigens. Molecular biology and human digestive system. CRC. Crit Rer. Oncol. Haematol. 1985; 2:355-99.
4. Maxwell, Carcinoembryonic antigen: Cell adhesion molecule and useful diagnostic marker. British Journal of Biomedical Science, 56 (3) 1999, 209.
5. Piggot R, Power C. The adhesion molecule facts book. London: Academic Press, 1993, p105-137.
6. CanAg CEA EIA book, Prod. No. 401-10. printed in Sweden, September 2002. P 2-6.
7. Rothlein R, Dustin ML, Marlin SD, Springer TA. A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1.J Immunol. 1986 Aug 15;137(4):1270-4.
8. Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA. Induction by IL 1 and interferon-gamma: tissue distribution, biochemistry, and function of a natural adherence molecule (ICAM-1). J Immunol. 1986 Jul 1;137(1):245-54.
9. Johnson JP, Lehmann JM, Stade BG, Rothbacher U, Sers C, Riethmuller G. Functional aspects of three molecules associated with metastasis development in human malignant melanoma.Invasion Metastasis. Review. 1989;9(6):338-50.
10. 10 - Dippold,-W; Wittig,-B; Schwaeble,-W; Mayet,-W; Meyer-zum-Buschenfelde,-K-H Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1, CD54) in colonic epithelial cells. Gut. Nov; 34(11): 1993, P; 1593-7.
11. Das,-K-M; Squillante,-L; Robertson,-F-M. Amplified expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and M(r) 40K protein by DLD-1 colon tumor cells by interferon-gamma.Cell-Immunol. Mar; 147(1): 1993; 215-21.
12. Lynch,-D-F Jr; Hassen,-W; Clements,-M-A; Schellhammer,-P-F; Wright,-G-L Jr Serum levels of endothelial and neural cell adhesion molecules in prostate cancer. Prostate. Aug 1; 32(3): 1997; 214-20.
13. Polychronidis,-A-C; Tsaroucha,-A-K; Samolis,-S-P; Botaitis,-S-K; Perente,-S-S; Simopoulos,-C-E Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 correlate with advanced and metastatic disease and poor prognosis in gastric cancer. Folia-Med-(Plovdiv). 2003; 45(1): 20-4.
14. Engaras, B. Kewenter, J. O. Nilsson, H. Wedel and L. Hafstron. CEA, CA50 and CA242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. European Journal of Surgical Oncology. EJSO 2001: 27: 43-48.
15. Begent R. Rustin GJ. Tumour markers: from carcinoembryonic antigen to products of hybridoma technology. [Review] [68 refs] Cancer Surveys. 8(1):107-21, 1989.
16. h_sICAM-1 ELISA book, Roche Diagnostic GmbH, Cat. No. 1 573 659- Roche Molecular Biochemicals Germany 2002; p2-9.
17. Albelda SM. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumour progression and metastasis. Lab Invest. 1993; 68: 4-17
18. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily domains for cell surface recognitions. Annu. Rev. Immunol. 1988; 6:381-405
19. Molnar B, Sipos F, Galamb O, Tulassay Z. Molecular detection of circulating cancer cells. Role in diagnosis, prognosis and follow-up of colon cancer patients.Dig Dis. 2003;21(4):320-5.
20. Cheung KL. Graves CR. Robertson JF. Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. [Review]. Cancer Treatment Reviews. 2000; 26(2):91-102,
21. Haglund C. Kuusela P. Roberts PJ. Tumour markers in pancreatic cancer. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. 1989; 78(1):41-53,
22. Roberts PJ. Haglund C. Onali M. Kuusela P. Tumour markers in gastric cancer. Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. 1989; 78(1):38-40,
23. Lahousen M. Stettner H. Purstner P. A tumour-marker combination versus second-look surgery in ovarian cancer. I. Clinical experience. Baillieres Clinical Obstetrics & Gynaecology. 1989; 3(1):201-8.
24. Kelly,-C-P; O'Keane,-J-C; Orellana,-J; Schroy,-P-C 3rd; Yang,-S; LaMont,-J-T; Brady,-H-R Human colon cancer cells express ICAM-1 in vivo and support LFA-1-dependent lymphocyte adhesion in vitro. Am-J-Physiol. 1992 Dec; 263(6 Pt 1): G864-70.
25. Wimmenauer,-S; Keller,-H; Ruckauer,-K-D; Rahner,-S; Wolff-Vorbeck,-G; Kirste,-G; von-Kleist,-S; Farthman,-E-H Expression of CD44, ICAM-1 and N-CAM in colorectal cancer. Correlation with the tumor stage and the phenotypical characteristics of tumor-infiltrating lymphocytes.Anticancer-Res. 1997 Jul-Aug; 17(4A): 2395-400.
26. Vainer B, Nielsen OH, Horn T. Comparative studies of the colonic in situ expression of intercellular adhesion molecules (ICAM-1, -2, and -3), beta2 integrins (LFA-1, Mac-1, and p150,95), and PECAM-1 in ulcerative colitis and Crohn's disease. Am J Surg Pathol. 2000 Aug;24(8):1115-24.
27. Maeda,-K; Kang,-S-M; Sawada,-T; Nishiguchi,-Y; Yashiro,-M; Ogawa,-Y; Ohira,-M; Ishikawa,-T; Hirakawa-YS-Chung,-K. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and prognosis in colorectal cancer. Oncol-Rep. 2002 May-Jun; 9(3): 511-4
28. Wang WS. Lin JK. Lin TC. Chiou TJ. Liu JH. Yen CC. Chen WS. Jiang JK. Yang SH. Wang HS. Chen PM. Tumor marker CEA in monitoring of response to tegafur-uracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal cancer. Hepato-Gastroenterology. 2002 49(44):388-92, Mar-Apr.
29. Tanaka H, Yashiro M, Sunami T, Ohira M, Hirakawa-Y S Chung K.Lipid-mediated gene transfection of intercellular adhesion molecule-1 suppresses the peritoneal metastasis of gastric carcinoma.Int J Mol Med. 2002 Nov;10(5):613-7.

www.SID.ir