

Association between Serum Transthyretin Levels and Gastric Cancer

Hadiseh Rezazadeh¹,
Omolbanin Amjadi¹,
Afsaneh Sadat Rostamkolaei²,
Maryam Alizadeh Forutan³,
Mohammad Eslami-Jouybari³,
Reza Alizadeh-Navaei⁴,
Mahmood Moosazadeh⁴,
Akbar Hedayatizadeh-Omran⁴

¹ MSc in Immunology, Non-communicable Disease Institute, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² General Practitioner, Non-communicable Disease Institute, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Non-communicable Disease Institute, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Associate Professor, Non-communicable Disease Institute, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received August 24, 2021 ; Accepted October 20, 2021)

Abstract

Background and purpose: Gastric adenocarcinoma is the fifth most common cancer and the fourth leading cause of cancer death in both men and women. Transthyretin (TTR) is a useful marker for cancer diagnosis and prediction in patients undergoing surgery. The diagnostic value of this biomarker in gastric cancer has not yet been determined conclusively. This investigation aimed at studying the diagnostic role of serum TTR in patients with gastric cancer.

Materials and methods: This case-control study, was performed in 40 patients whose gastric cancer was confirmed pathologically and 42 healthy individuals without family history of gastrointestinal and liver cancers. The sandwich prepared ELISA kit was used to determine the concentration of transthyretin protein produced in serum.

Results: The mean age of patients with gastric cancer was 63 ± 13 years and the mean age of the control group was 64 ± 16 years ($P = 0.681$). The mean serum concentrations of transthyretin in patients and healthy people were 138.45 ± 49.64 pg/mL and 113.53 ± 60.12 pg/mL, respectively. Findings showed a significant difference in serum transthyretin levels between the two groups ($P = 0.045$). Therefore, TTR could be used as a diagnostic marker.

Conclusion: In this study, serum levels of transthyretin were significantly higher in patients with gastric cancer than healthy individuals.

Keywords: transthyretin, gastric cancer, biomarker

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (202): 88-95 (Persian).

* Corresponding Author: Akbar Hedayatizadeh-Omran - Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari (E-mail: akbar_hedayati@yahoo.com)

ارتباط سطح سرمی بیومارکر Transthyretin با سرطان معده

حدیثه رضازاده^۱ام البنین امجدی^۱افسانه السادات رستمکلائی^۲مریم علیزاده فروتن^۳محمد اسلامی جویباری^۳رضا علیزاده نوایی^۴محمود موسی زاده^۴اکبر هدایتی زاده عمران^۴

چکیده

سابقه و هدف: آدنوکارسینومای معده پنجمین سرطان شایع و چهارمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در دو جنس مرد و زن می باشد. Transthyretin (TTR) نشانگر مفیدی برای تشخیص سرطان و مارکر پیش بینی کننده ی متاستاز در بیماران تحت عمل جراحی می باشد. از آنجا که تا کنون ارزش تشخیصی این بیومارکر به طور قطعی در سرطان معده مشخص نشده است، هدف از این مطالعه تعیین نقش تشخیصی بیومارکر سرمی TTR در بیماران مبتلا به سرطان معده می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ی مورد- شاهدی، تعداد ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان معده که دارای نتایج پاتولوژی تایید شده بودند و ۴۲ فرد سالم بدون سابقه خانوادگی سرطان دستگاه گوارش و کبد وارد مطالعه شدند. به منظور تعیین غلظت پروتئین ترنس تایرین تولید شده در سرم افراد بیمار و سالم، از کیت آماده به روش الایزای ساندویچ استفاده شد.

یافته ها: میانگین سنی افراد مبتلا به سرطان معده 63 ± 13 و میانگین سنی گروه کنترل 64 ± 16 سال بود ($P=0/681$). میانگین غلظت ترنس تایرین در سرم مبتلایان به سرطان معده $49/64 \pm 138/45$ pg/mL می باشد در حالی که این میزان در سرم افراد سالم $60/12 \pm 113/53$ pg/mL می باشد؛ نتایج نشان داد که دو گروه بیمار و شاهد از لحاظ میزان ترنس تایرین سرمی اختلاف معناداری داشته ($P=0/045$) و احتمالاً می توان از آن به عنوان یک مارکر تشخیصی استفاده نمود.

استنتاج: یافته های به دست آمده در این مطالعه نشان داد که سطح سرمی ترنس تایرین در بیماران مبتلا به سرطان معده و افراد سالم به طور معنی داری تفاوت دارد.

واژه های کلیدی: ترنس تایرین، سرطان معده، بیومارکر

مقدمه

آدنوکارسینومای معده پنجمین سرطان شایع و چهارمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان و زنان می باشد (۱). میزان بقا برای بیماران مبتلا به سرطان معده به طور قابل توجهی کم تر از سایر سرطان های رایج است. امروزه شیوع سرطان معده در آسیا از نرخ بالایی برخوردار بوده و بروز آن نیز در این کشورها در حال افزایش است (۲).

این سرطان در ایران نیز- به عنوان یک کشور آسیایی- شایع ترین سرطان در مردان و سومین سرطان شایع در زنان است که در بین مناطق مختلف ایران،

مؤلف مسئول: اکبر هدایتی زاده عمران- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه

E-mail: akbar_hedayati@yahoo.com

۱. کارشناس ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دکتری عمومی، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۶/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۷/۱۲ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۷/۲۸

منطقه شمال و شمال غربی ایران از مناطق پرخطر سرطان معده محسوب می‌شوند (۴،۳). با توجه به این که بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان معده پایین می‌باشد، تشخیص زودهنگام همراه با استراتژی درمان مناسب برای سرطان معده می‌تواند به میزان قابل توجهی میزان بقا را بهبود بخشد (۵). از این رو شناسایی بیومارکرهای سرمی در تشخیص زودهنگام بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده می‌تواند مفید باشد. Transthyretin (TTR) یک پروتئین هوموترامر است که در سلول‌های کبد، مغز و پانکراس تولید می‌شود (۶) در شرایط فیزیولوژیکی انتقال دهنده هورمون تیروکسین و رتینول در پلاسما و مایع مغزی نخاعی است و به عنوان اولین نشانگر آزمایشگاهی از وضعیت سوء تغذیه شناخته می‌شود (۷). موتاسیون در ژن این پروتئین باعث بیماری پلی‌نوروپاتی خانوادگی آمیلوئید شده (۸) و علاوه بر این کاهش بیان آن در مواردی با بیماری شدید کبد، سوء تغذیه و التهاب حاد همراه است (۹). کاهش سطح TTR سرم در بسیاری از تومورها از جمله ریه و کبد مشاهده شده است (۱۰،۱۱). در مطالعات اخیر گزارش شده است که TTR نشانگر مفیدی برای تشخیص سرطان، عامل پیش‌بینی برای پیوند بعد از عمل جراحی و مارکر پیش‌بینی کننده‌ی متاستاز در بیماران تحت عمل جراحی می‌باشد (۱۲). اگرچه ارزش تشخیصی این بیومارکر تاکنون به‌طور قطعی در سرطان معده مشخص نشده است، هدف از این مطالعه تعیین نقش تشخیصی بیومارکر سرمی TTR در بیماران مبتلا به سرطان معده می‌باشد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

این مطالعه، یک مطالعه از نوع مورد شاهدهی با هدف بررسی و مقایسه سطح سرمی بیومارکر Transthyretin در بیماران سرطان معده و گروه شاهد می‌باشد که در آن ۸۲ نفر متشکل از ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان معده مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی

ساری در سال ۱۳۹۶ که بیماری آن‌ها توسط فوق تخصص گوارش گزارش و توسط پاتولوژیست تایید شده بود و ۴۲ نفر، گروه کنترل، بدون سابقه خانوادگی سرطان دستگاه گوارش که جهت انجام آزمایشات روتین به آزمایشگاه بیمارستان امام خمینی مراجعه نمودند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن، جنس و ...)، مرحله تومور (TNM)، تمایز تومور، مکان تومور، نوع تومور از پرونده بیماران استخراج و دو گروه از نظر جنس و سن همسان‌سازی شدند. از بیماران رضایت شخصی اخذ شد و طرح پژوهشی در کمیته اخلاق دانشگاه به شماره R.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1397.3519 مورد تصویب قرار گرفت. نمونه‌های خون محیطی سانتریفیوژ شده و سرم جداسازی شد و تا انجام مراحل آزمایش در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

الایزا

به منظور تعیین غلظت پروتئین ترنس تایترین تولید شده در سرم افراد بیمار و سالم، از کیت آماده به روش الایزای ساندویچ استفاده شد در این روش ابتدا نمونه سرم حاوی غلظت نامشخص از پروتئین موردنظر، نمونه استانداردهای حاوی غلظت مشخص و همچنین نمونه بلانک به چاهک‌های مجزا و مشخص افزوده شد. پس از آن آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی ترنس تایترین متصل به بیوتین افزوده شد و با اضافه کردن آنزیم HRP (Horseradish Peroxidase) متصل به آویدین کمپلکس موردنظر کامل شد (با اتصال آویدین - بیوتین حساسیت واکنش افزایش می‌یابد). در نهایت با افزودن سوبسترا به واکنش، بسته به مقدار پروتئین هدف، سوبسترا به واسطه آنزیم HRP مصرف شده و رنگ آبی تشکیل شد. در نهایت با افزودن محلول متوقف کننده (Stop) واکنش متوقف و رنگ آبی به رنگ زرد تبدیل شد. جذب نوری نمونه‌ها با دستگاه ELISA Reader خوانده شد.

تحلیل آماری

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از بسته نرم‌افزار آنالیز آماری (SPSS16, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های کمی از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه با آزمون T-Test مستقل و بیش از دو گروه با آنالیز واریانس یکطرفه انجام شد. همچنین میزان همبستگی بین غلظت ترنس تایرتین و سن با آزمون ضریب همبستگی پیرسون انجام شده است. سطح معنی داری برابر با $P < 0.05$ در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

خصوصیات جمعیت شناختی افراد مطالعه

در گروه بیماران ۲۴ نفر (۶۰ درصد) مرد و ۱۶ نفر (۴۰ درصد) زن بودند. ۲۶ (۶۱/۹ درصد) مرد و ۱۶ (۳۸/۱ درصد) زن نیز به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. میانگین سنی افراد مبتلا به سرطان معده 63 ± 13 ، میانگین سنی گروه کنترل 64 ± 16 سال می‌باشد. میانگین سنی افراد در دو گروه از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P = 0.681$).

مقایسه غلظت ترنس تایرتین سرمی در دو گروه مورد و شاهد جدول شماره ۱ نشان می‌دهد میانگین غلظت ترنس تایرتین در سرم مبتلایان به سرطان معده $138/45$ pg/mL بوده، در حالی که این میزان در سرم افراد سالم $113/53$ pg/mL می‌باشد؛ نتایج حاصل از آزمون t-test نشان داد که دو گروه بیمار و شاهد از لحاظ میزان ترنس تایرتین سرمی اختلاف معنی داری دارند ($P = 0.045$). همچنین بررسی معناداری همبستگی میان سن افراد بیمار و غلظت ترنس تایرتین نشان می‌دهد که اگرچه ارتباط میان این دو متغیر ارتباط معکوس و غیرمستقیم ($r = -0.57$) است، اما این ارتباط معنی دار نمی‌باشد ($P = 0.616$).

جدول شماره ۱: غلظت ترنس تایرتین در سرم مبتلایان به سرطان

معه و گروه شاهد

متغیر	مورد (۴۰ نفر)	شاهد (۴۲ نفر)	سطح معنی داری
غلظت ترنس تایرتین	$138/45 \pm 49/64$	$113/53 \pm 60/12$	۰/۰۴۵

توزیع فراوانی شاخص‌های بدخیمی و غلظت ترنس تایرتین سرمی در بیماران مبتلا به سرطان معده

در این مطالعه ارتباط میان غلظت ترنس تایرتین با شاخص‌های بدخیمی شامل محل درگیری تومور در معده، میزان تهاجم تومور به جدار معده، درگیری غدد لنفاوی، نوع پاتولوژی آدنوکارسینومای معده، درجه تمایز تومور (Differentiation)، قدرت تهاجم به غدد لنفی (Lymphatic Invasion)، و تهاجم نئوپلاستیک به اعصاب (Perineural Invasion) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل در جدول شماره ۲ به صورت خلاصه آورده شده است.

بحث

در مطالعه‌ی مورد-شاهدی حاضر، میانگین غلظت ترنس تایرتین در سرم مبتلایان به سرطان معده $138/45$ pg/mL بود در حالی که این میزان در سرم افراد سالم $113/53$ pg/mL بوده و سطح سرمی این بیومارکر در بیماران مبتلا به سرطان معده و افراد سالم به طور معنی داری تفاوت داشت. با وجود این که مطمئن ترین راه تشخیصی برای آدنوکارسینومای معده استفاده از آندوسکوپی می‌باشد، اما دقت آن در تشخیص بیماری‌های خوش خیم دستگاه گوارش مانند زخم‌های گوارشی مخصوصاً در مناطق با خطر پایین تا متوسط سرطان معده، پایین می‌باشد (۱۳). این اختلاف ممکن است به علت تفاوت در مهارت فرد انجام دهنده، ارتباط ضعیف با نتایج هیستوپاتولوژی، عدم رویت تمامی نواحی معده مانده نواحی باقیمانده از جراحی معده و تاخیر در انجام آندوسکوپی بعد از درمان باشد (۱۴، ۱۵).

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان معده برحسب شاخص‌های بدخیمی و غلظت ترنس‌تایریتین سرمی

شاخص‌های بدخیمی	فراوانی (درصد)	غلظت ترنس‌تایریتین (انحراف معیار $\pm$ میانگین)	P-value (t-test / one-way anova)
محل درگیری تومور در معده			
کاردیا	۹ (۲۳/۷)	140.72 ± 45.8	* ۰/۵۴
غیرکاردیا	۲۹ (۷۶/۳)	137.08 ± 52.7	
میزان تهاجم تومور به جدار معده			
T1	۲ (۸/۷)	136.42 ± 55.42	** ۰/۲۶۱
T2	۱ (۴/۳)	93.03 ± 0.0	
T3	۱۰ (۴۳/۵)	112.77 ± 61.57	
T4	۱۰ (۴۳/۵)	134.70 ± 56.79	
درگیری غدد لنفاوی			
N0	۹ (۴۲/۹)	149.96 ± 40.45	*** ۰/۴۸۹
N1	۸ (۳۸/۱)	119.48 ± 73.41	
N2	۴ (۱۹/۰)	154.9 ± 58.26	
N3	۰ (۰/۰)	—	
متاستاز به نواحی دوردست			
M0	۱ (۲/۵)	175.61 ± 0.0	—
Mx	۳۹ (۵۰)	137.50 ± 49.92	
مرحله درگیری (Stage)			
Stage II	۹ (۳۶/۰)	148.39 ± 41.52	* ۰/۶۷۶
Stage III	۱۶ (۶۴/۰)	138.29 ± 64.03	
نوع پاتولوژی آدنوکارسینومای معده			
Diffuse	۱۵ (۴۵/۵)	140.88 ± 49.43	* ۰/۹۶۷
Intestinal	۱۸ (۵۴/۵)	140.20 ± 44.06	
درجه تمایز تومور (Differentiation)			
خوب (Well)	۳ (۱۲/۵)	132.88 ± 39.30	** ۰/۲۷۷
متوسط (Moderately)	۸ (۳۳/۳)	156.46 ± 50.02	
ضعیف (Poorly)	۱۳ (۵۴/۲)	135.25 ± 36.84	
Lymphatic invasion			
داشتند	۱۴ (۸۲/۴)	153.20 ± 49.59	* ۰/۱۶۹
نداشتند	۳ (۱۷/۶)	133.50 ± 49.59	
Perineural invasion			
داشتند	۱۱ (۷۳/۳)	153.91 ± 51.02	* ۰/۶۷۹
نداشتند	۴ (۲۶/۷)	165.56 ± 30.47	

* : t-test

** : one-way anova

علاوه بر این اضطراب و ناراحتی احتمالی بیمار تحت آندوسکوپي باعث استفاده شایع از داروهای آرامبخش (sedation) می‌شود که خود منجر به عوارض جانبی آندوسکوپي با میزان بروز ۰/۵۴ درصد و مرگ و میر ۰/۰۳ درصد می‌شود (۱۶). با توجه به شیوع بالای سرطان بدخیم معده در دنیا، این سرطان یکی از عوامل تهدیدکننده حیات می‌باشد (۱۷). بقای بیماران سرطان معده در مرحله پیشرفته و متوسط عموماً خوب نبوده و درد ناشی از این بیماری باعث تحمیل رنج و بار زیاد روانی و جسمانی به بیمار و خانواده وی می‌شود (۱۸)، این در حالی است که شناسایی سرطان معده در مراحل اولیه می‌تواند با انجام اقداماتی مانند رزکسیون آندوسکوپیک باعث به دست آوردن نتایج بالینی خوبی در بلندمدت شود (۱۹). بنابراین شناسایی و درمان مؤثر و زودهنگام برای بقای بیماران سرطان معده حیاتی می‌باشد. یافتن معیار جدید برای تشخیص بیماران مبتلا

به سرطان معده که مانند آندوسکوپي تهاجمی و دارای محدودیت نباشد باعث توسعه روش‌های جایگزین شده‌است (۲۰). در سال‌های اخیر مارکرهای زیستی نقش مهمی را در شناسایی بدخیمی‌های دستگاه گوارش ایفا کرده‌اند (۲۱) تومور مارکرها می‌توانند نشانگر رشد و پیشرفت تومور باشند، شناسایی زودهنگام تومور مارکرها در سرم بیماران می‌تواند معیار خوبی برای تشخیص زودهنگام، درمان به موقع و پیامد نهایی بهتر بیماری باشد (۲۲). عملکرد طبیعی ترنس‌تایریتین جهت انتقال تیروکسین و کمپلکس رتیونول/RBP در خون می‌باشد (۲۳). ترنس‌تایریتین در خون به‌صورت هترومر متشکل از چهار تریتوفان است که جزو اسیدهای آمینه ضروری می‌باشد (۲۴). ویژگی‌های ترنس‌تایریتین آن را برای ارزیابی فازحاد شرایط تغذیه‌ای ایده‌آل کرده‌است. ترنس‌تایریتین جزو پروتئین‌های با چرخه بازتولید سریع می‌باشد که سطح خونی آن تحت تأثیر عفونت‌ها و

التهابات می باشد. بنابراین در مطالعات نقش سطح سرمی ترنس تایرین به عنوان عامل پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان های ریه (۲۵)، مری (۲۶) و پانکراس (۲۷) مطرح شده است. به نظر می رسد ترنس تایرین با میکرواینفلامیشن های تومور ارتباط داشته و نشان گر پیش آگهی ضعیف باشد. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین غلظت ترنس تایرین در سرم مبتلایان به سرطان معده و افراد سالم دارای اختلاف معنادار بود ($P=0.045$). در پژوهش Wang و همکاران (۲۸) که به بررسی ارزش تشخیصی ترنس تایرین، آپولیپوپروتئین C-I و C-III در ۱۸۰ نفر که ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان معده در گروه اول و ۶۰ بیمار با گاستریت آتروفیک مزمن با ضایعات خوش خیم در گروه دوم و ۶۰ فرد سالم در گروه شاهد، پرداختند، نشان داد که سطح ترنس تایرین در افراد مبتلا به سرطان معده پایین تر از بیماران با ضایعات خوش خیم و آن هم پایین تر از افراد سالم بود ($P<0.001$). در پژوهش Shimura و همکاران (۲۹) سطح سرمی ترنس تایرین بالای ۲۲/۸ میلی گرم/دسی لیتر با پیش آگهی بهتر بیماران مبتلا به سرطان معده همراهی داشت و سطح سرمی ترنس تایرین عامل پیش آگهی مستقل جهت قابل جراحی بودن بیمار مبتلا به سرطان معده بود. در مطالعه Ahn و همکاران (۳۰) که به بررسی پانل بیومارکرهای سرمی برای تشخیص آدنوکارسینومای معده پرداختند، ترنس تایرین سرمی را به عنوان ابزار کمکی در تشخیص سرطان معده مورد تایید قرار دادند. همچنین Zhou و همکاران (۳۱) نشان دادند که ترنس تایرین عامل پیش آگهی خوبی برای عوارض بعد از جراحی سرطان معده می باشد. در مطالعه حاضر بین سطح سرمی ترنس تایرین و وضعیت بیماری از نظر: محل درگیری، میزان تهاجم تومور به جدار معده، میزان

درگیری غدد لنفاوی، نحوه متاستاز، مرحله درگیری، و درجه تمایز تومور، ارتباط معنی داری به دست نیامد. در حالی که در مطالعات گذشته استفاده از ترنس تایرین به عنوان مارکر پیش بینی متاستاز در بیماران سرطانی معده غیرقابل جراحی نیز گزارش شده است. این اختلاف می تواند به دلیل گروه بندی بیماران بر اساس قابل عمل و غیرقابل عمل بودن باشد که شدت بیماری بالاتری داشته و احتمال تأثیر بر سطح ترنس تایرین سرمی را دارند. در مطالعه حاضر بین سطح سرمی ترنس تایرین با واریانت پاتولوژیک (Intestinal, Difuse) ارتباط معنی داری به دست نیامد، در مطالعه Shimura و همکاران (۲۹) نیز بین محل و نوع سرطان معده و ترنس تایرین ارتباطی وجود نداشت که با یافته های مطالعه حاضر هم خوانی دارد. یافته های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین غلظت ترنس تایرین در سرم مبتلایان به سرطان معده $138/45 \text{ pg/mL}$ می باشد در حالی که این میزان در سرم افراد سالم $113/53 \text{ pg/mL}$ می باشد. در پژوهش Wang و همکاران (۲۸) نیز سطح ترنس تایرین در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده با مرحله بیماری III/IV به همراه متاستاز گره های لنفاوی بالاتر از افراد با مرحله بیماری I/II بوده است. از جمله محدودیت های این مطالعه می توان به حجم نمونه پایین و ماهیت گذشته نگر آن اشاره نمود. پیشنهاد می شود مطالعات آتی با دوره های فالو آپ بلند مدت و به صورت آینده نگر انجام شود تا بتواند در مشخص شدن هرچه بیش تر دقت تشخیصی و قدرت تعیین پیش آگهی سرطان معده توسط این مارکر کمک کننده باشد.

سپاسگزاری

از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تقدیر و تشکر می شود.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global

cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3): 209-249.
2. Tong W, Ye F, He L, Cui L, Cui M, Hu Y, et al. Serum biomarker panels for diagnosis of gastric cancer. *OncoTargets Ther* 2016; 9: 2455-2463.
 3. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25(3): 479-486.
 4. Mohebbi M, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, et al. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. *BMC Cancer* 2008; 8(1): 137.
 5. Movahedi M, Afsharfard A, Moradi A, Nasermoaddeli A, Khoshnevis J, Fattahi F, et al. Survival rate of gastric cancer in Iran. *J Res Med Sci* 2009; 14(6): 367-373.
 6. Ménard C, Johann D, Lowenthal M, Muanza T, Sproull M, Ross S, et al. Discovering clinical biomarkers of ionizing radiation exposure with serum proteomic analysis. *Cancer Res* 2006; 66(3): 1844-1850.
 7. Lim SH, Lee JS, Chae SH, Ahn BS, Chang DJ, Shin CS. Prealbumin is not sensitive indicator of nutrition and prognosis in critical ill patients. *Yonsei Med J* 2005; 46(1): 21-26.
 8. Macedo B, Batista AR, do Amaral JB, Saraiva MJ. Biomarkers in the assessment of therapies for familial amyloidotic polyneuropathy. *Mol Med* 2007; 13(11-12): 584-591.
 9. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for the negative acute-phase serum proteins, albumin, transferrin and transthyretin: a practical, simple and clinically relevant approach in a large cohort. *J Clin lab Anal* 1999; 13(6): 273-279.
 10. Li M, Ye B, Zhang Y, Chen H, Xia D, Liu M, et al. Proteomic analysis of serum in lung cancer induced by 3-methylcholanthrene. *J biomed Biotechnol* 2009; 2009: 397910.
 11. Gu J, Jiang H, He L, Li D, Zhou X, Dai W, et al. Transthyretin (prealbumin) gene in human primary hepatic cancer. *Sci China B* 1991; 34(11): 1312-1318.
 12. Zu H, Wang F, Ma Y, Xue Y. Stage-stratified analysis of prognostic significance of tumor size in patients with gastric cancer. *PloS one* 2013; 8(1): e54502.
 13. Bramble M, Suvakovic Z, Hungin A. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. *Gut*. 2000; 46(4): 464-7
 14. Voutilainen ME, Juhola MT. Evaluation of the diagnostic accuracy of gastroscopy to detect gastric tumours: clinicopathological features and prognosis of patients with gastric cancer missed on endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(12): 1345-1349.
 15. Froehlich F, Schwizer W, Thorens J, Köhler M, Gonvers JJ, Fried M. Conscious sedation for gastroscopy: patient tolerance and cardiorespiratory parameters. *Gastroenterology* 1995; 108(3): 697-704.
 16. Abraham N, Barkun A, LaRocque M, Fallone C, Mayrand S, Baffis V, et al. Predicting which patients can undergo upper endoscopy comfortably without conscious sedation. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(2): 180-189.
 17. Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2014; 20(16): 4483.
 18. Kang JI, Chung HC, Jeung H-C, Kim SJ, An SK, Namkoong K. FKBP5 polymorphisms as vulnerability to anxiety and depression

- in patients with advanced gastric cancer: a controlled and prospective study. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(9): 1569-1576.
19. Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC. Long-term clinical outcomes of endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2015; 29(5): 1223-1230.
 20. Duffy M, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, et al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer* 2014; 134(11): 2513-2522.
 21. Jin Z, Jiang W, Wang L. Biomarkers for gastric cancer: Progression in early diagnosis and prognosis. *Oncol Lett* 2015; 9(4): 1502-1508.
 22. Sun X, Dyson HJ, Wright PE. Fluorotryptophan incorporation modulates the structure and stability of transthyretin in a site-specific manner. *Biochemistry* 2017; 56(41): 5570-5581.
 23. Dellièrè S, Neveux N, De Bandt J-P, Cynober L. Transthyretin for the routine assessment of malnutrition: A clinical dilemma highlighted by an international survey of experts in the field. *Clin Nutr* 2018; 37(6): 2226-2229.
 24. Kawai H, Ota H. Low perioperative serum prealbumin predicts early recurrence after curative pulmonary resection for non-small-cell lung cancer. *World J Surg* 2012; 36(12): 2853-2857.
 25. Kelly P, Paulin F, Lamont D, Baker L, Clearly S, Exon D, et al. Pre-treatment plasma proteomic markers associated with survival in oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(5): 955-961.
 26. Chen J, Chen L-J, Xia Y-L, Zhou H-C, Yang R-B, Wu W, et al. Identification and verification of transthyretin as a potential biomarker for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(7): 1117-1127.
 27. Cai W, Kong W, Dong B, Zhang J, Chen Y, Xue W, et al. Pretreatment serum prealbumin as an independent prognostic indicator in patients with metastatic renal cell carcinoma using tyrosine kinase inhibitors as first-line target therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(3): e437-e46.
 28. Wang M, Wang J, Jiang H. Diagnostic value of apolipoprotein CI, transthyretin and apolipoprotein C-III in gastric cancer. *Oncol Lett* 2019; 17(3): 3227-3232.
 29. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Okayama H, Saito M, Momma T, et al. Serum transthyretin level is associated with prognosis of patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2018; 227: 145-150.
 30. Ahn H, Shin Y, Park P, Kang K, Kim Y, Lee H, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2012; 106(4): 733-739.
 31. Zhou J, Hiki N, Mine S, Kumagai K, Ida S, Jiang X, et al. Role of prealbumin as a powerful and simple index for predicting postoperative complications after gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2017; 24(2): 510-517.