

ارزیابی کلینیکی شاخص‌های توموری CEA و CA15-3 در بیماران مبتلا به سرطان پستان

دکتر مهدی سیلانیان طوسی* - دکتر محمدحسین صالحی** - دکتر حمید سعیدی ساعدی*

* استادیار گروه رادیوتراپی آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** استاد گروه رادیوتراپی آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۱۱/۱۳

تاریخ پذیرش: ۸۴/۲/۲۶

چکیده

مقدمه: شاخص‌های توموری روش‌های مناسبی برای بدست آوردن اطلاعات در برخی از بدخیمی‌ها هستند ضمن آن‌که ارزان بوده و استفاده از آن‌ها نیز آسان است. هدف: بررسی ارزش CEA و CA15-3 در بیماران دچار کارسینومای پستان. مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت گذشته‌نگر بر ۶۰۴ بیمار (میانگین سنی ۴۷ سال) که برای درمان به بخش آنکولوژی در بیمارستان‌های امید و قائم مشهد (ایران) بین سال‌های ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۳ مراجعه کرده بودند، انجام شد. CEA (حد طبیعی ۵ ng/ml) و CA15-3 (حد طبیعی ۴۰ U/ml) برای تمام بیماران به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شده بود (بین یک تا ۱۰ دفعه). نتایج: مرحله یک تا چهار بیماری در ابتدای مراجعه برترتیب در ۲۵، ۳۷۰، ۱۶۵ و ۴۴ نفر مشاهده شد. با میانگین مدت پی‌گیری ۱۸ ماه، از ۵۶۰ بیمار غیر متاستاتیک، ۷۶ نفر (۱۳٪) در حین پیگیری عود کردند. حساسیت اندازه‌گیری CEA و CA15-3 در بیماران با متاستاز آشکار یا تا یک ماه قبل از کشف عود به ترتیب ۵۶/۴٪ و ۹۰٪ بود. CEA و CA15-3 ۲ تا ۸ ماه قبل از کشف متاستاز در ۴۴ بیمار اندازه‌گیری شده بودند که افزایش سطح این شاخص‌ها به ترتیب در ۷ (۱۵/۹٪) و ۲۳ نفر (۵۲/۲٪) مشاهده شد. در ۲۴۹ بیمار بدون عود که بیش از ۱۸ ماه پیگیری شده بودند، افزایش کاذب سطح CEA و CA15-3 به ترتیب در ۷ (۲/۸٪) و ۴ نفر (۱/۷٪) دیده شد. نتیجه‌گیری: کم بودن تعداد موارد مثبت کاذب در بیماران بدون عود نشان‌دهنده اختصاصی بودن مطلوب برحسب دو شاخص است. حساسیت CA15-3 در کشف بیماری متاستاتیک واضح‌تر است. اما به هر حال حساسیت آن در بیماران با وسعت کم بیماری نسبتاً پایین است. حساسیت CEA نسبت به CA15-3 خیلی کمتر است. اما نتیجه مثبت آن می‌تواند نتیجه CA15-3 را در موارد عود بیماری تأیید کند.

کلید واژه‌ها: حساسیت و ویژگی / سرطان‌های پستان / نشانگرهای بیولوژیکی تومور

مقدمه

برای ارزیابی پیش‌آگهی، پاسخ به درمان و همچنین پیگیری بعد از درمان است. CA 15-3 یک گلیکوپروتئین بین‌غشائی و جز موسین‌ها (Mucins) است. موسین‌ها به ۷ دسته تقسیم می‌شوند که CA15-3 جز MUC-1 است. این گلیکوپروتئین بین‌غشائی به‌طور شایع در سرطان پستان تظاهر بیش از حد (over-expression) دارد. برخلاف سلول‌های طبیعی که این گلیکوپروتئین در سطح آپیکال سلول جای دارد، در سلول‌های بدخیم می‌توان آن را در تمام سطح سلول یافت.

اندازه‌گیری تومورمارکرها در بسیاری از بدخیمی‌ها بخصوص در صورت حساسیت و اختصاصی بودن مناسب، روش مناسبی برای بدست آوردن اطلاعات نحوه سیر بیماری است. ضمن آن‌که این روش معمولاً هزینه نسبتاً پائینی دارد و به آسانی انجام می‌شود. در بسیاری از کشورها شایع‌ترین بدخیمی و اولین علت مرگ به علت سرطان در جنس مؤنث سرطان پستان است (۱۴). لذا احتمالاً بیش از هر بدخیمی دیگر روی آن تحقیق و سرمایه‌گذاری شده است. از جمله اهداف این مطالعات یافتن آزمایش‌های بیوشیمیائی مناسب

مواد و روش‌ها

پرونده ۶۰۴ بیمار دچار کارسینومای پستان ارجاع شده به بخش‌های رادیوتراپی / انکولوژی بیمارستان‌های قائم و امید دانشگاه علوم پزشکی مشهد، از سال ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۳، به صورت گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات مربوط به خصوصیات فردی، مرحله بیماری در زمان تشخیص، روش درمان، سیر بیماری بعد از درمان بر اساس شواهد بالینی و تصویربرداری و محل عود مورد ارزیابی شد. بیماران با خاتمه درمان هر ۲ تا ۳ ماه ویزیت می‌شدند و به صورت دوره‌ای علاوه بر معاینه فیزیکی و شرح حال، برای آنها درخواست انجام تصویربرداری و تست‌های آزمایشگاهی از جمله CEA و CA15-3 می‌شد.

آزمایش‌های CA15-3 و CEA به روش رادیوایمونواسی (Radio immunoassay) اندازه‌گیری شد. میانه تعداد اندازه‌گیری برای هر دو تست به ازای هر بیمار، دو مرتبه (بین یک و ۱۰ مرتبه) بود. حد طبیعی (Cut off) برای تست CA15-3، ۴۰ U/ml و برای تست CEA، ۵ ng/ml در نظر گرفته شد.

اختصاصی بودن دو تست مذکور فقط در بیماران غیرمتاستاتیک که بیش از ۱۸ ماه پیگیری شده و عاری از عود باقی مانده بودند بررسی شد. تست مثبت در این افراد به عنوان مثبت کاذب تلقی شد.

یافته‌ها با نرم افزار آماری SPSS و با روش استاندارد برای بررسی حساسیت و اختصاصی بودن تست تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

از ۶۰۴ بیمار فقط یک مورد مرد بود. میانه سنی بیماران ۴۷ سال (۲۱ تا ۸۴ سال) بدست آمد. از ۶۰۳ زن، ۲۵۲ نفر (۴۱/۸٪) یائسه بودند. مرحله (stage) یک تا چهار بیماری بر اساس سیستم AJCC (American Joint Committee on Cancer)

لذا تیر آن همراه با هم خوردن پولاریته سلول‌ها و تماس با خون می‌تواند در جریان خون افزایش نشان دهد. سایر اعضای خانواده زن MUC-1، شامل CA27-29، MCA، CA549 و BRMA هستند (۱۴ و ۹).

گرچه برای CA15-3 حد طبیعی متفاوتی از ۲۰ تا ۴۰ واحد در میلی‌لیتر عنوان شده است، اما به هر حال به علت پائین بودن حساسیت آن در بیماری غیر متاستاتیک (۱۵٪ تا ۵۰٪)، تمامی محققان معتقدند که این آزمایش به عنوان یک تست غربالی برای سرطان پستان مناسب نیست (۱۱، ۱۲ و ۱۹). اما اهمیت این شاخص در پیگیری بیماران در کشف زودرس متاستاز و همچنین پیگیری پاسخ به درمان در بیماران متاستاتیک (۲۰ و ۷) مورد توجه و بررسی قرار گرفته است. تاکنون در مورد این شاخص مطالعاتی انجام شده است (۱، ۸، ۱۴ و ۲۱)، گرچه در مورد نقش آن به عنوان عامل پیش آگهی مستقل تردید وجود دارد اما در صورت بالابودن عیار آن پس از جراحی می‌تواند شک به وجود متاستاز پنهان را برانگیزد.

کارسینوما بیرونیکی آنتی‌ژن (CEA) یک گلیکوپروتئین غشاء سلولی است. گرچه اندازه‌گیری این آنتی‌ژن نسبت به CA15-3 حساسیت کمتری برای کشف سرطان متاستاتیک پستان داشته است (۱۴) اما انجام هم‌زمان این دو آزمایش می‌تواند باعث افزایش حساسیت در کشف عود شود. نتایج به‌کارگیری شاخص‌های دیگر نظیر سیتوکراتین‌ها (مثل TPA) (۴) و انکو پروتئین‌ها (C-erb-B2) (۱۷ و ۱۰) امیدوارکننده بوده ولی هنوز در دست بررسی است.

از بین این شاخص‌ها، CEA و CA15-3 بیش از بقیه مورد توجه قرار گرفته و بررسی شده‌اند. هدف این مطالعه بررسی میزان حساسیت و اختصاصی بودن این شاخص‌ها در کشف متاستاز در بیماران دچار کارسینومای پستان ارجاع شده به بخش رادیوتراپی / انکولوژی بیمارستان‌های امید و قائم مشهد بوده است.

در زمان مراجعه به ترتیب در ۲۵، ۳۷۰، ۴۴ و ۱۶۵ نفر مشخص شد.

میان مدت پیگیری در تمام بیماران از زمان تشخیص ۱۸ ماه (۲ تا ۶۴ ماه) و در ۵۶۰ بیمار غیر متاستاتیک ۲۲ ماه (۷ تا ۶۴ ماه) بدست آمد. از ۵۶۰ بیمار غیر متاستاتیک تا زمان مطالعه در ۷۶ نفر (۱۳/۶٪) عود با میان مدت از زمان تشخیص ۱۶ ماه (۴ تا ۵۱ ماه) بود. محل اولیه عود یا متاستاز در زمان تشخیص و پیگیری آن در جدول شماره یک نشان داده شده است. شایع ترین محل های عود یا متاستاز اولیه به ترتیب در استخوان (۴۵ نفر، ۳۷/۵٪) و سپس ریه (۳۶ نفر، ۳۰٪) بود (جدول ۱).

جدول ۱: محل اولیه عود در حین پیگیری یا متاستاز در بدو مراجعه

محل اولیه عود یا متاستاز	حین پیگیری تعداد	بدو مراجعه تعداد	جمع
استخوان	۲۹	۱۶	۴۵
ریه	۲۴	۱۲	۳۶
کبد	۱۱	۱۳	۲۴
مغز	۷	۳	۱۰
عود موضعی	۵	-	۵
جمع	۷۶	۴۴	۱۲۰

در بیماران متاستاتیک حساسیت CEA و CA15-3 از ۱۲۰ بیمار دچار عود در پیگیری یا متاستاز در زمان مراجعه، در ۱۰۸ نفر تست CEA هم زمان با بیماری بارز متاستاتیک یا تا یک ماه قبل از آن اندازه گیری شده بود که از این میان در ۶۱ نفر (۵۶/۴٪) تست مثبت شده بود. از ۱۲۰ بیمار با عود یا متاستاز در ۱۱۰ نفر تست CA15-3 همراه با بیماری متاستاتیک یا تا یک ماه قبل از کشف آن درخواست شده بود که در ۹۹ نفر (۹۰٪) از ایشان مثبت شده بود.

برای بررسی توانایی CEA و CA15-3 در پیش بینی عود در حین پیگیری در ۴۴ نفر از ۷۶ بیمار اندازه گیری تست ها بین ۲ تا ۸ ماه قبل از کشف متاستاز انجام شده بود. در این میان

افزایش تیترا CEA در ۷ بیمار (۱۵/۹٪) و افزایش تیترا CA15-3 در ۲۳ نفر (۵۲/۲٪) مشاهده شد. میان مدت از زمان تست مثبت تا کشف متاستاز برای CEA ۴ ماه (بین ۲ تا ۶ ماه) و برای CA15-3 ۴/۵ ماه (بین ۲ تا ۸ ماه) بدست آمد.

نتایج CEA و CA15-3 در بیماران متاستاتیک یا با عود در حین پیگیری به این صورت بود که از ۱۲۰ بیمار با عود در پیگیری (۷۶ نفر) یا متاستاز در زمان مراجعه (۴۴ نفر)، در ۱۱۱ نفر هر دو تست حداقل در یک نوبت همراه با بیماری متاستاتیک واضح یا تا ۸ ماه قبل از کشف عود درخواست شده بود. در ۵۱ بیمار (۴۵/۹٪) هر دو تست، در ۴۸ نفر (۴۳/۲٪) فقط تست CA15-3 و در ۸ نفر (۷/۲٪) فقط تست CEA در مرحله ای از سیر بیماری مثبت شده بود. در ۴ بیمار (۳/۶٪) هیچیک از دو تست مثبت نشده بودند که از این میان ۳ مورد مربوط به متاستاز ریوی و یک مورد عود موضعی بود. جدول ۲ حساسیت این دو تست را به تفکیک دستگاه های درگیر (به عنوان اولین کانون کشف عود یا متاستاز) نشان می دهد.

جدول ۲: حساسیت CEA و CA15-3 در ۱۱۱ بیمار با عود یا متاستاز با انجام تست به تفکیک ارگان درگیر

CA15-3		CEA		تعداد بیماران با انجام تست	محل عود
موارد تست مثبت	درصد	موارد تست مثبت	درصد		
۴	۸۰	۰	۰	۵	موضعی
۳۰	۸۵/۷	۲۰	۵۷/۱	۳۵	ریه
۳۹	۹۰/۶	۲۲	۵۱/۱	۴۳	استخوان
۲۱	۹۵/۴	۱۳	۵۹	۲۲	کبد
۵	۸۳/۳	۴	۶۶/۶	۶	مغز

برای بررسی اختصاصی بودن CEA و CA15-3 در بیماران غیر متاستاتیک، از ۴۸۴ بیمار غیر متاستاتیک و فارغ از بیماری تا انتهای پیگیری، ۲۴۹ نفر بیش از ۱۸ ماه پیگیری شده بودند. در این بیماران تست CEA و CA15-3 بین یک تا ۱۰ نوبت (میان ۴ نوبت) اندازه گیری شده بود. از ۲۴۹

بیمار مذکور در ۷ نفر (۲/۸٪) نتیجه مثبت کاذب برای CEA بدست آمد (در ۶ بیمار یک نوبت و در یک بیمار ۲ نوبت). در ۴ بیمار نیز تست CA15-3 (۱/۷٪) مثبت کاذب نشان داد (۳ بیمار یک نوبت و یک بیمار ۳ نوبت). بدین ترتیب با حدود نرمال تعیین شده، اختصاصی بودن CEA و CA15-3 در بیماران بدون عود به ترتیب ۹۷/۲٪ و ۹۸/۳٪ بدست آمد.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه ما نشان داده شد که: ۱- با احتساب حد نرمال ۴۰ U/ml برای CA15-3 و ۵ ng/ml برای CEA، این دو شاخص اختصاصی بودن مناسبی برای پیگیری بیماران مبتلا به کارسینومای پستان دارند. ۲- در بیماری متاستاتیک بارز حساسیت CA15-3 در حد مناسبی بالا (۹۰٪) اما حساسیت CEA نسبتاً پایین است (۵۶/۴٪). ۳- حساسیت CA15-3 در کشف بیماری متاستاتیک قبل از تظاهر بالینی و یا تصویربرداری نسبتاً پایین است (۵۲/۲٪). از لحاظ پیش بینی عود قبل از تظاهر بالینی حساسیت CEA بسیار پایین (۱۵/۲٪) بوده لذا گمان نمی رود که کمک کننده باشد. ۴- در تعداد نسبتاً معدودی از بیماران متاستاتیک تست CEA بدون افزایش تیتراژ CA15-3 مثبت شده بود (۷/۲٪). بنابراین اضافه کردن CEA به CA15-3 فقط باعث افزایش نسبی حساسیت برای کشف عود می شود (از ۹۰٪ به ۹۶/۳٪). یکی از مشکلات ارزیابی نتایج مطالعات مختلف، تعیین حد نرمال (cut off) برای CA 15-3 (۲۵ تا ۶۰ واحد در میلی لیتر) و CEA (از ۵ تا ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر) است ممکن است عیار CA15-3 در برخی از بیماری های خوش خیم مانند هپاتیت، سیروز، سل و سارکوئیدوز و نیز تعدادی از بدخیمی های دیگر نظیر سرطان های کولورکتال، ریه، تخمدان و لوزالمعده (با حد نرمال ۲۵ ml/U) افزایش یابد (۱۴). همچنین در برخی از بیماری های خوش خیم نظیر سیروز و بیماری های التهابی روده و بسیاری از کارسینوماها افزایش سطح سرمی CEA مشاهده می شود.

مصرف سیگار نیز می تواند سطح CEA را تا حدود ۱۰ ng/ml افزایش دهد. با این حال بخصوص با تعیین حد نرمال مناسب برای پیگیری بیماران دچار کارسینومای پستان، اختصاصی بودن بالای CEA و CA 15-3 ثابت شده است (۲، ۵، ۱۶ و ۱۵). در یک مطالعه نسبت مثبت کاذب (سطح سرمی بالا بدون عود) برای CEA (با حد نرمال ۵ نانوگرم در میلی لیتر) و برای CA 15-3 (با حد نرمال ۳۵ واحد در میلی لیتر) به ترتیب ۵٪ و ۶/۷٪ بدست آمد. با تعیین حد نرمال ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر برای CEA و ۶۰ واحد در میلی لیتر برای CA 15-3 و تأیید تست مثبت با افزایش بیش از ۱۵٪ در سطح سرمی با اندازه گیری های متوالی، اختصاصی بودن آن به ۹۹/۳٪ افزایش یافت (۱۶).

در مطالعات مختلف نشان داده شده که میزان سرمی CA 15-3 با مرحله بیماری ارتباط دارد (۶ و ۱۳) جمع بندی اطلاعات مقاله های مختلف نشان می دهد که افزایش سطح آنتی ژن های MUC1 (از جمله CA15-3) قبل از جراحی در مرحله یک، دو، سه و چهار بیماری به ترتیب در ۵٪ تا ۳۰٪، ۱۵٪ تا ۵۰٪، ۶۰٪ تا ۷۰٪ و ۶۵٪ تا ۹۰٪ موارد مشاهده می شود (۱۸). حساسیت CEA در بیماری متاستاتیک بین ۴۰ تا ۵۰٪ ذکر می شود (۲، ۱۶ و ۱۴) نتیجه مطالعه ما نیز از لحاظ حساسیت و اختصاصی بودن شاخص های مذکور در بیماری متاستاتیک با نتایج مطالعات قبلی نسبتاً مطابقت دارد.

نتایج، از لحاظ پیش بینی عود قبل از تظاهر بالینی و یا تصویربرداری، بستگی به فاصله تکرار شاخص ها و همچنین حد نرمال تعیین شده دارد. در یک مطالعه در ۱۰۲۳ بیمار برای ارزیابی توانائی CEA و CA15-3 در کشف زودرس متاستاز (غیر از عود موضعی) افزایش سطح سرمی این دو آنتی ژن (به ترتیب بیش از ۱۰ نانوگرم در میلی لیتر و بیش از ۶۰ واحد در میلی لیتر) در ۴۶٪ (CEA) و ۵۴٪ (CA15-3) و با میان مدت زمان تا تظاهر بالینی ۴/۲ و ۴/۹ ماه بدست آمد (۱۶). در یک مطالعه دیگر با اندازه گیری

متوالی C-erbB-2، CEA و CA 15-3 افزایش عیار به ترتیب در ۴/۲۸٪، ۳۱/۶٪ و ۴۶/۳٪ از ۹۲ بیمار با عود با میانه مدت تا تظاهر بالینی بترتیب ۴/۲، ۵، ۴/۶ ماه بدست آمد (۱۷). جمع‌بندی مطالعات مختلف نشان می‌دهد که با انجام مرتب شاخص‌های توموری در پیگیری بیماران، در ۵۰٪ تا ۷۵٪ آنها حداقل یکی از شاخص‌ها قبل از بروز علائم یا بیماری قابل کشف افزایش می‌یابد. مدت زمان بین افزایش شاخص و کشف متاستاز بین ۴ تا ۶ ماه است (۱۹ و ۱۴). در بررسی ماتوانائی CEA در کشف بیماری متاستاتیک پنهان نسبت به سایر بررسی‌ها کمتر بود. شاخص‌های توموری مخصوصاً در مواردی که با روش‌های تصویربرداری ضایعات مشکوک به متاستاز دیده‌شوند می‌تواند نقش تأیید کننده داشته باشد. در یک مطالعه متاستاز در تمام بیمارانی که اسکن استخوان مثبت همراه با افزایش سطح CA15-3 داشتند در نهایت تأیید شد. از سوی دیگر تا زمان مطالعه هیچ‌یک از بیماران دارای اسکن و میزان آنتی‌ژن طبیعی دچار متاستاز نشدند. لذا نتیجه گرفتند که ممکن است این آنتی‌ژن نقش تأیید کننده در اسکن استخوانی مثبت یا منفی داشته باشد (۲۲). از سوی دیگر روش‌های تصویربرداری جدید نظیر $[^{18}\text{F}]\text{FDG-PET}$ می‌توانند در کشف کانون‌های متاستاتیک در موارد افزایش تیترا شاخص‌ها بدون تظاهر بالینی و در نتایج مبهم انجام روش‌های تصویر برداری معمول کمک کننده باشند. این روش در یک مطالعه بر ۳۰ بیمار پیگیری شده بدون علامت که CA15-3 بیش از ۳۲ واحد در میلی لیتر یا CEA بیش از ۵ نانوگرم در میلی لیتر داشتند توانست در ۲۸ نفر محل متاستاز را مشخص کند (۳). گرچه FDA (Food & Drug Administration) بکارگیری CA 15-3 را در پیگیری بیماران مبتلا به کارسینومای پستان تایید کرده است اما هنوز ASCO (American Society of Clinical Oncology) استفاده روتین آن را برای پیگیری بیماران مبتلا به کارسینومای پستان توصیه نمی‌کند زیرا هنوز ثابت نشده که انجام این آزمایش در بقاء و کیفیت زندگی

بیماران موثر باشد (۱۸). به عبارت دیگر شواهدی وجود ندارد که کشف زودتر متاستاز در حد ۴ تا ۶ ماه قبل از بروز علائم بالینی و رادیولوژی به کمک شاخص‌های توموری بر پیش آگهی بیماران مؤثر باشد. در جمع‌بندی مطالعات مختلف در نقاط مختلف ایالات متحده، کانادا و اروپا در مورد چگونگی پیگیری بیماران توسط پزشکان معالج نشان داده شد که تمایل به اقدام پاراکلینیک کمتر شده است. گرچه هنوز حدود ۲۵٪ پزشکان، برای پیگیری بیمارانشان اندازه‌گیری شاخص‌های توموری را درخواست می‌کنند (۱۴). اما این نکته نیز قابل تأمل است که احتمالاً درمان‌های سیستمیک، در بیماران دچار متاستاز در حالت حجم بیماری کمتر و وضعیت عمومی و تحرک (Performance) بهتر مؤثرتر خواهد بود. ضمن آن که ممکن است برخی از بیماران از این‌که برای آنها بررسی‌های پاراکلینیک بیشتری انجام شود و با فواصل کمتری پیگیری شوند احساس بهتری پیدا کنند. باید در نظر داشت که منظور از توصیه‌های ASCO جایگزین شدن با قضاوت پزشک معالج نیست. زیرا تصمیم‌گیری در مورد چگونگی پیگیری بیمار به عهده پزشک است و ممکن است بسته به مورد متفاوت باشد. در ضمن توصیه‌های ASCO مانع انجام مطالعات کلینیکی بیشتر بر روی این شاخص‌های توموری نیست. در پیگیری بیماران مبتلا به کارسینومای پستان با توجه به اختصاصی بودن بالای CA15-3 و حساسیت خوب آن در بیماری متاستاتیک و با توجه به ارزانی نسبی و راحتی انجام آن، می‌توان در پیگیری بیماران از این شاخص استفاده کرد. همچنین از این تست می‌توان برای تأیید نتایج روش‌های تصویربرداری استفاده کرد. اما به هر حال حساسیت این شاخص در مواردی که حجم بیماری کم و غیرقابل تشخیص باشد نسبتاً اندک است. حساسیت CEA نسبت به CA15-3 بطور قابل توجه کمتر بود. اما نتیجه مثبت آن می‌تواند نقش تأیید کننده در بیماری متاستاتیک داشته باشد.

منابع

1. Arslan N, Serdar M, Devenci S, Ozturk B, et al. Use of CA15-3, CEA and Prolactin for the Primary Diagnosis of Breast Cancer and Correlation with the Prognostic Factors at the Time of Initial Diagnosis. *Ann Nucl Med* 2000; 14(5):395-9.
2. Chang DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R, et al. Use of Truquant BR Radioimmunoassay for Early Detection of Breast Cancer Recurrence in Patients with Stage II and Stage III disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2322-2328.
3. Chiu-Shong Liu, Yeh-You Shen, Cheng-Chieh Lin, Ruoh-Fang Yen, Chia-Hung Kao. Clinical Impact of [¹⁸F]FDG-PET in Patients with Suspected Recurrent Breast Cancer Based on Asymptotically Elevated Tumor Marker Serum Levels: a Preliminary Report. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2002; 32 (4): 244-247.
4. Cioffi M, Fratta M, De Lucia D. CEA, TPA and CA 15-3 in Breast Cancer. Published in *Cancer Detection and Prevention* 1993; 17(1).
5. Colomer R, Ruibal A, Genolla J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R, Salvador L. Circulating CA 15-3 Levels in the Postsurgical Follow-up of Breast Cancer Patients and in Non-malignant Diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13(2): 123-33.
6. Devine PL, Duroux MA, Quin RJ, et al. CA15-3, CASA, MSA, and TPS as Diagnostic Serum Markers in Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34: 245-251.
7. Depres-Brummer P, Itzhaki M, Bakker PJ, Hoek FJ. The Usefulness of CA15.3, mucin-like Carcinoma-associated antigen and Carcinoembryonic Antigen in Determining the Clinical Course in Patients with Metastatic Breast Cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121(7): 419-22.
8. Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC. Evaluation of CAM26, CAM29, CA15.3 and CEA as Circulating Tumor Markers in Breast Cancer Patients. *Tumor Biol* 1991; 12: 1282-90.
9. Duffy MJ. CA15-3 and Related Mucins as Circulating Markers in Breast Cancer [Review Article]. *Ann Clinical Biochem* 1999; 36:579-586.
10. Fehm T, Gebauer G, Jager W, et al. Clinical Utility of Serial Serum c-erbB-2 Determinations in the Follow-up of Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(2): 97-106.
11. Gion M, Mione R, Nascimben O, Valsecchi M, Gatti C, Leon A, et al. The tumor Associated Antigen CA15.3 in Primary Breast Cancer. Evaluation of 667 Cases. *Br J Cancer* 1991; 63: 809-813.
12. Gion M, Boracchi P, Dittadi R, Biganzoli E, et al. Prognostic Role of Serum CA15.3 in 362 Node-negative Breast Cancers. An Old Player for a New Game. *Eur J Cancer* 2002; 38(9):1181-8.
13. Gion M, Mione R, Leon AE, et al: Comparison of the Diagnostic Accuracy of CA27.29 and CA15.3 in Primary Breast Cancer. *Clin Chem* 1999; 45: 630-637.
14. Hayes DF. Evaluation of Patients after Primary Therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (Eds). *Disease of the breast. Second Edition*. Philadelphia; Lippincott William & Wilkins, 2000; 709-730.
15. Kokko R, Holli K, Hakama M, et al. CA 15-3 in Localized Breast Cancer: a Prospective Study. *European Journal of Cancer* 2002; 38(9): 1183-1192.
16. Molina R, Zanon G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al: Use of Serial Carcinoembryonic Antigen and CA15.3 Antigen and CA15.3 Assays in Detecting Relapse in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36:41-48.
17. Molina R, Jo J, Filella X, Zanon G, Farrus B, Munoz M, Latre ML, et al. C-erbB-2, CEA and CA 15.3 Serum Levels in the Early Diagnosis of Recurrence of Breast Cancer Patients. *Anticancer Res* 1999; 19(4A): 2551-5. [Abstract]
18. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (6) (March): 1865-1878.
19. Safi L, Kohler I, Rottinger E, et al. The Value of Tumor Marker CA15-3 in Diagnosis and Monitoring of Breast Carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 574-82.

20. Stieber P, Lassig D, Untch M, Nagel D, Heinemann V, et al. How Can CEA and CA15-3 be Used for Estimation of the Clinical Status and Effectiveness of Therapy During Metastatic Breast Cancer? *Journal of Clinical Oncology* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 755 [abstract]

21. Tampellini M, Berruti A, Gerbino A, Buniva T, et al. Relationship Between CA 15-3 Serum

Levels and Disease Extent in Predicting Overall Survival of Breast Cancer Patients with Newly Diagnosed Metastatic Disease. *Br J Cancer* 1997; 75(5):698-702.

22. Tomlinson I P M, Whyman A, Barrett J.A. Tumor Markers CA15-3: Possible Uses in Routine Management of Breast Cancer. *European Journal of Cancer* 1995; 31(6): 899-902.

Clinical Evaluation of Serum CEA and CA15-3 in Patients with Breast Cancer

Silanian Toosi M.(MD), Salehi M.H.(MD), Saidi Saedi H.(MD)

Abstract

Introduction: Tumor markers are useful means for obtaining information about some malignant tumors whilst causing minimal inconvenience and cost.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the value of CA 15-3 and CEA in patients with breast carcinoma.

Materials and Methods: This retrospective study was performed on 604 patients (mean age= 47 years) who were referred for treatment to oncology departments of Ghaem and Omid hospitals of (Mashhad Iran) from 1999 to 2004. CEA (cut off, 5 ng/ml) and CA 15-3 (cut off, 40 U/ml) had been measured with radioimmunoassay method for every patient (1- 10 times).

Results: Stage I to IV were found in 25, 370, 165 and 44 patients respectively at the time of referral. With a mean follow up time of 18 months, from 560 nonmetastatic patients, 76 (13.6%) cases experienced recurrence. The sensitivity of CEA and CA 15-3 measurements in patients with overt metastasis or up to one month before the detection of recurrence were 56.4% and 90% respectively. CEA and CA 15-3 were measured 2 to 8 months before the detection of metastasis in 44 patients from which raising the levels of these markers were found in 7 (15.9%) and 23 (52.2%) cases respectively. Among 249 disease free patients who had been followed for more than 18 months, false positive levels of CEA and CA15-3 were found in 7 (2.8%) and 4 (1.7%) cases respectively.

Conclusion: Considering the low number of false positive results in recurrent free patients, both CEA and CA15-3 showed good specificity. The sensitivity of CA15-3 is good for the detection of overt metastasis. However CA15-3 has a modest sensitivity in patients with minimal disease. CEA has a much lower sensitivity compared to CA15-3. However, the positive test can confirm the result of CA15-3 in metastatic setting.

Key words: Breast Neoplasms/ Sensitivity and Specificity/ Tumor Markers Biological