

تعیین ارزش تشخیصی سطح خونی CEA, CA15-3 در تومورهای پستان بامتاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی

فرشاد نقش وار (M.D.)⁺، ژیلای ترابی زاده (M.D.)^{*}، امید عمادیان (M.D.)^{*}، مهران قهرمانی (M.D.)^{**}

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان شایع ترین سرطان در جنس مونث می باشد. ۷ تا ۱۱ درصد زنان در طول عمر خود و سالیانه یک میلیون نفر در کل دنیا به آن مبتلا می شوند. علی رغم پیشرفت هایی که در روش های تشخیص موارد متاستاتیک بدخیمی ها صورت گرفته است، هنوز محدودیت های فراوانی در این زمینه وجود دارد. به همین علت امروزه توجه خاصی به استفاده از روش های حساس، سریع و ارزان شده است که یکی از آن ها استفاده از نشانگرهای تومور (Tumor Markers) می باشد. در این مطالعه حساسیت و ویژگی سطح خونی دو نشانگر تومور CEA و CA15-3 در تومورهای پستان با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) و شفای ساری در سال ۸۴-۱۳۸۳ انجام شده است. از هر بیمار قبل از نمونه برداری، خون گرفته شد و سرم آن جدا و با استفاده از کیت CANAg و روش ELISA، میزان CEA, CA15-3 اندازه گیری شد. سپس نمونه پستان برداشته شده به روش پیشرفته تغییر شکل یافته (Modified Radical Mastectomy) و غدد لنفاوی زیر بغل مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفت و اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و حساسیت، ویژگی و کارایی متغیرها تعیین گردید.

یافته ها: مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مونث با محدوده سنی ۳۲-۷۵ سال (متوسط سنی ۵۱/۶ سال) انجام شد. بیماران به ۲ گروه کلی تقسیم شدند. گروه یک: (۸۹ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل - گروه دو: (۶۱ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

میزان دو نشانگر تومور CEA, CA15-3 بین دو گروه یک و دو اختلاف آماری نشان داد. CA15-3 در آستانه تشخیصی ۳۵ U/ml بالاترین کارایی (۸۲ درصد) را نشان داده و حساسیت ۷۸ و ویژگی ۸۸ درصد داشت.

CEA در آستانه تشخیصی ۲/۵ ng/ml بالاترین کارایی (۶۲/۶ درصد) را نشان داده و حساسیت ۴۸ و ویژگی ۸۳ درصد داشت.

استنتاج: نتایج مطالعه صورت گرفته حاکی از آن است که از نشانگر تومور CA15-3 می توان در شناسایی موارد وجود و یا عدم متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی در بدخیمی های پستان استفاده نمود ولی CEA حساسیت مناسبی در این زمینه ندارد.

واژه های کلیدی: تومور پستان - متاستاز - CA15-3 - CEA

این تحقیق طی شماره ۲۲-۸۲ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص پاتولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ مؤلف مسئول: ساری - بلوار امیرمازندرانی - مرکز آموزشی درمانی امام خمینی

** دستیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۵/۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۱۱/۲۰ تاریخ تصویب: ۸۵/۱۲/۲۱

مقدمه

CEA است (۹۶/۲ درصد در مقابل ۶۹/۸ درصد) (۴). بدین منظور در این تحقیق حساسیت و ویژگی دو نشانگر تومور CEA, CA15-3 برای شناسایی گسترش تومور پستان به غدد لنفاوی زیر بغلی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه روی ۱۵۰ بیمار مشکوک به سرطان پستان که طی سال‌های ۸۴-۸۳ در بیمارستان‌های امام خمینی (ره) و شفای شهرستان ساری بستری شده بودند، انجام شد. بررسی آسیب‌شناسی نمونه‌ها به روش برش انجمادی، یکی از انواع بد خیمی‌های پستان را نشان داده و بیماران مذکور تحت عمل جراحی برداشت پستان به روش پیشرفته تغییر شکل یافته (Modified Radical Mastectomy) قرار گرفتند.

قبل از هرگونه اقدام جراحی، از بیماران نمونه خون گرفته شد. سپس سرم آن جدا گردیده و میزان CEA, CA15-3 سرم با کیت CAN-Ag و روش ELISA اندازه‌گیری شد. بعد از انجام نمونه برداری و تأیید بدخیمی، نمونه پستان برداشته شده و غدد لنفاوی زیر بغل مورد بررسی قرار گرفت و در نمونه‌های منفی از نظر درگیری غدد لنفاوی زیر بغلی در جهت بررسی میکرو متاستاز، پس از برش‌های بیش‌تر و بررسی مجدد لام‌های هماتوکسیلین-انوزین در صورت منفی بودن یک برش تهیه و به روش ایمنی-بافتی-شیمیایی از نظر کراتین رنگ آمیزی و بررسی گردید.

سپس بیماران بدون در نظر گرفتن مرحله (stage) بر اساس بررسی بافت‌شناسی نمونه پستان برداشته شده و نمونه غدد لنفاوی زیر بغل به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه یک: (۸۹ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان در جنس مونث می‌باشد. ۷ تا ۱۱ درصد زنان در طول عمر خود و سالیانه یک میلیون نفر در کل دنیا به آن مبتلا می‌شوند (۱).

امروزه به علت استفاده گسترده از پرتونگاری پستان، میزان تشخیص سرطان پستان بالا رفته و اکثر آن‌ها در مراحل پایین تشخیص داده می‌شوند. ولی با این حال هیچ گونه کاهش مشخصی در مرگ و میر ناشی از سرطان پستان مشاهده نشده است (۱۳).

علی‌رغم پیشرفت‌هایی که در زمینه کشف زودرس موارد سرطان و در نتیجه درمان بیماران صورت گرفته، هنوز هم اکثر بیماران در سیر بیماری خود دچار گسترش بیماری و متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغل می‌شوند؛ به طوری که میزان مرگ و میر سالیانه سرطان پستان فقط در آمریکا به ۴۴۰۰۰ مورد می‌رسد (۳). متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی یکی از مهم‌ترین معیارهای تعیین‌کننده پیش‌آگهی در بدخیمی‌های پستان می‌باشد (۲).

باتوجه به این که روش‌های شناسایی گسترش تومور به غدد لنفاوی زیر بغلی مانند اشعه X، سونوگرافی و برش نگاری رایانه‌ای با محدودیت‌های فراوانی همراه بوده، امروزه به روش‌های دیگری که از یک سو غیر تهاجمی، کم هزینه و سریع بوده و از سوی دیگر دارای حساسیت مناسبی باشد، توجه فراوانی گردیده است، یکی از این روش‌ها بررسی نشانگرهای تومور از جمله CEA, CA15-3 می‌باشد (۱). CEA یک گلیکو پروتئین با وزن ملکولی ۲۰۰ کیلو دالتون است که در مطالعات متعدد ارتباط سطوح بسیار بالای آن با متاستاز و پیش‌آگهی بد در تومورهای متعدد اثبات گردیده است (۴). CA15-3 آنتی ژنی است که توام با سرطان پستان در جریان خون وجود دارد و در بیماران دچار سرطان پستان همراه با متاستاز، حساس و اختصاصی می‌باشد و در بیماران فوق، سطوح آن به طور چشمگیری بالاتر از

گروه دو: (۶۱ نفر) مبتلا به بدخیمی پستان بدون درگیری غدد لنفاوی زیر بغل.

کلیه نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون های آماری t-test و تعیین حساسیت-ویژگی توسط نرم افزار SPSS11 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها

در مطالعه صورت گرفته، محدوده سنی بیماران ۳۲-۷۵ سال با متوسط سنی ۵۱/۶۶ سال بود. محدوده سنی بیماران در گروه یک (۸۹ نفر) ۳۱-۷۵ سال (متوسط سنی ۵۲/۳۸ سال) و در گروه دو (۶۱ نفر) ۳۲-۷۵ سال (متوسط سنی ۵۱/۶ سال) بود. متوسط میزان CA15-3 در گروه یک و دو به ترتیب ۶۸/۸۵ U/ml و ۲۳/۷۵ U/ml بوده و متوسط میزان CEA در گروه یک و دو به ترتیب ۳/۶۲ ng/ml و ۱/۷۴ ng/ml بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: متوسط میزان CEA, CA15-3 سرم بیماران

گروه	۱	۲
CA15-3 (U/ml)	۶۸/۸۵	۲۳/۷۵
CEA (ng/ml)	۳/۶۲	۱/۷۴

بین میزان CEA, CA15-3 گروه ۲ و ۱ اختلاف آماری وجود داشت ($P < 0.05$).

بعد از اندازه گیری مقادیر این نشانگرهای تومور، میزان آستانه تشخیصی (Cut off) آن ها براساس مقادیری که بیشترین کارایی (Efficiency) را نشان می دهند، محاسبه گردید.

CA15-3 بیشترین کارایی را در 35U/ml نشان داد (۸۲ درصد) و در این آستانه تشخیصی، حساسیت و ویژگی آن به ترتیب ۷۸ و ۸۸ درصد بود. با کاهش آستانه تشخیصی به 15U/ml حساسیت تا ۹۵ درصد افزایش یافته لیکن ویژگی به ۳۲ و کارایی به ۷۰ درصد می رسد.

با افزایش آستانه تشخیصی به 60U/ml حساسیت به ۴۶ درصد کاهش یافته لیکن ویژگی به ۹۸ و کارایی به ۶۷ درصد می رسد.

CEA بیشترین کارایی (Efficiency) را در آستانه تشخیصی 2/5ng/ml (Cut off) نشان می دهد (۶۲/۶ درصد) و در این آستانه تشخیصی، حساسیت ۴۸ و ویژگی ۸۳ درصد می باشد. با افزایش آستانه تشخیصی به 3/5ng/ml حساسیت کاهش یافته به ۳۷ درصد می رسد و ویژگی به ۹۶ و کارایی به ۶۱/۳ درصد می رسد. با کاهش آستانه تشخیصی به 1ng/ml حساسیت به ۹۱ درصد لیکن ویژگی به ۱۶ و کارایی به ۶۰/۶ درصد می رسد. در جداول شماره ۲ و ۳ تغییرات کارایی براساس آستانه تشخیصی آورده شده است:

در جدول شماره ۴ میزان حساسیت، ویژگی و کارایی CA15-3, CEA در آستانه تشخیصی 35U/ml و 2/5ng/ml آورده شده است:

جدول شماره ۲: تغییرات کارایی CA15-3 براساس آستانه تشخیصی

کارایی (%)	آستانه تشخیصی (U/ml)
۷۰	۱۵
۷۲	۲۰
۷۳	۲۵
۷۳/۳	۳۰
۸۲/۶	۳۵
۸۲	۴۰
۷۹	۴۵
۷۴	۵۰
۶۷	۶۰

جدول شماره ۳: تغییرات کارایی CEA براساس آستانه تشخیصی

کارایی (%)	آستانه تشخیصی (U/ml)
۶۰/۶	۱
۶۱/۳	۱/۵
۶۱/۳	۲
۶۲/۶	۲/۵
۶۲	۳
۶۱/۳	۳/۵

جدول شماره ۴: میزان حساسیت، ویژگی و کارایی CEA,

CA15-3 در آستانه تشخیصی 2/5ng/ml و 35U/ml			
	حساسیت	ویژگی	کارایی
CA15-3	۷۸٪	۸۸٪	۸۲/۶٪
CEA	۴۸٪	۸۳٪	۶۲/۶٪

بحث

در یک مطالعه گسترده در سطح خونی 3ng/ml برای CEA به ترتیب حساسیت و ویژگی ۹۶ و ۴۲ درصد بیان شده است (۵).

در مطالعه دیگر، CEA بالاتر از 20ng/ml با حجم تومور و متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی مرتبط بوده است و در این تحقیق بیان شده است که افزایش ۲۰ تا ۵۰ درصد در سطح CEA با پیدایش متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی همراه است (۶).

در مطالعه ای که روی ۳۶۴ فرد مبتلا به سرطان پستان انجام شده است برای CEA سطح خونی 6ng/ml و برای CA15-3 40U/ml بیان شده است و مشخص شده که بین سطح CA15-3 و درگیری غدد لنفاوی زیر بغل نسبت به CEA ارتباط بیشتری وجود دارد (۷).

در مطالعه برد (Beard) و هاسکل (Haskell) بیماران مبتلا به تومور پستان تحت پی گیری و اندازه گیری سریال CEA قرار گرفتند و مشخص شد که CEA با ۵۳ درصد مثبت کاذب قادر به پیش بینی عود تومور است (۶).

مطالعه ون درلیندن (Van Derlinden) و کلکاجیوس (Collcagues) نشان داد که سطح خونی CEA, CA15-3 در بررسی پیش آگهی بیماران مفید می باشد (۸).

در مطالعه کرامر (Kramer) و همکارانش افزایش سطح سرمی CEA, CA15-3 در بیش از ۸۰ درصد موارد با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی همراه است (۹).

در مطالعه ای روی ۲۱۹۱ بیمار که ۱۴۵۳ نفر مبتلا به سرطان بدخیم پستان و ۷۸۲ نفر مبتلا به بیماری

خوش خیم پستان بوده اند، حساسیت CEA, CA15-3 در موارد متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی به ترتیب ۴۱/۳ و ۸۰/۸ درصد بوده و بیان شده است که اندازه گیری CEA چندان موثر و مفید نمی باشد ولی میزان CA15-3 بسیار کمک کننده است (۱۰).

در مطالعه ای که روی ۱۳۶ بیمار مبتلا به تومور گسترش یافته پستان انجام شده است آستانه تشخیصی برای CA15-3 و CEA، به ترتیب 28U/L, 2/5ng/ml بیان شده است و بالاترین حساسیت را برای CEA بیان نموده است (۱۱).

در مطالعه ای که توسط ماسایی و همکارانش صورت گرفت بررسی سطح نشانگرها توموری را در پی گیری پاسخ به درمان در بیماران با بیماری پیشرفته مبتلا به تومور پستان با متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی موثر دانستند (۱۲).

در مطالعه ای نیز از بین دو نشانگر فوق، CA15-3 عموماً بیشترین حساسیت و ویژگی را داشته، ضمن آن که طی Fulvestrant درمانی در بیماران با بهبودی نسبی افزایش ارزشمندی در سطح CA15-3 در خلال شش ماه اول درمان نداشتیم، اما CEA به طور ارزشمندی کاهش نشان داد (۱۳).

در مطالعه صورت گرفته، CA15-3 در ۷۸ درصد موارد بدخیمی پستان با درگیری غدد لنفاوی، افزایش نشان می دهد در حالی که فقط در ۱۱ درصد موارد بدون درگیری غدد لنفاوی افزایش می یابد.

در رابطه با CEA در ۴۸ درصد موارد با درگیری غدد لنفاوی و ۶۱ درصد موارد بدون درگیری غدد لنفاوی افزایش می یابد. بنابراین CA15-3 بیشترین حساسیت و ویژگی را دارا بوده و می توان از آن در تشخیص موارد متاستاز به غدد لنفاوی زیر بغلی در تومورهای پستان استفاده نمود.

فهرست منابع

1. Cotran, Kumar, Collins. *Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. P: 1104-6.
2. Rosai-Juan, Ackerman S. *Sur. Pathology*. 8th ed. Newyork: lipincott; 2004; 2: 1590-91.
3. Barek M, Steiner M, Finkel B, Abramson J, Antal S. CA15-3 and tpa as markers for breast cancer. *Eur. J. Cancer*. 1990; 260: 577-80.
4. John Bernard henry. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 21th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. 1036-39.
5. Steven A, Rosenberg. *Principles and prattice of the biologic thrapy of cancer*. third edition. Philadelphia: lippincott Williams and wilkings; 2000. P: 455-7.
6. Burtis, CA, Ashwood, E. *Tietz. text book of clinical chemistry*. Third edition. Philadelphia: Sauders; 1999. p: 723-6.
7. Jacques wallach. *Interpretation of diagnostic tets*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkings; 2000. P: 906-8.
8. Silver, H. Ragaz, J. Coldman, A.J. *The breast comprehensive management of benign and malignant disease*. 5th edition. Philadelphia: saunders; 1998. P: 1467-9.
9. Archtti A, Buttitta F, Bertacca G, Zavaglia K, Bevilacqua G, Angelucci D, Viacava P. mRNA markers of breast cancer nodal metastases: Comparison between mammaghlobin and carcinoemberionic Antigen in 248 patient. *J. Pathol*. 2001 Sep; 195(2): 186-90.
10. Carneivo C, Costa L, Mole Quintela A, Miranda I, Jorge M. Serum tumor markers in metastatic breast cancer comparative study between CEA, CA15-3. *Eur. J. Cancer*. 1998; 34: 343-6.
11. Maraglio L, Pastorino G, Martini M, Addamo G.F, Sogno G. Abvanced breast cancer and CEA, MCA, CA15-3 Correlation with response to treatment. *Eur. J. Cancer*. 1995; 34: 263-4.
12. Massacesi C, Rocchi MB, Marcuci F, Pilone A, Galeazzi M, Bonsignori M. Serum tumor markers may precede instrumental response to chemotherapy in patients with metastatic cancer. *Int Biol. M*. 2003; 18: 295-300.
13. Rupert Bartsch, Catharina wenzel, Ursula pluscnig, Dagmar Hussian, Ursula sevelda, Gabriela Altoryai, et al. Prognostic value of monitoring tumor markers CA15-3 and CEA during fulvestrant treatment. *BMC cancer*. 2006; 6: 81.