

MEME KANSERLİ HASTALARDA SERUM CA 549, CA 19-9, CA 15-3 VE CEA DÜZEYLERİ

SERUM CA 549, CA 19-9, CA 15-3, AND CEA LEVELS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

**Mahmut BAŞOĞLU, S.Selçuk ATAMANALP, M.İlhan YILDIRGAN, Cafer POLAT
Leyla YILDIZ, K.Yalçın POLAT, M.Sait KELEŞ, Sevinç KUŞKAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi (MB, SSA, MİY, CP, KYP) Biokimya (LY, MSK, SK)
Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

Bu çalışmamızda meme kanserinin tanısında tümör markerlerinin önemini araştırmak amacıyla meme kanserli hastaların, benign meme hastalığı olan kadınların ve sağlıklı kontrol grubunun serum CA 549, CA 19-9, CA 15-3 ve CEA düzeyleri araştırıldı. Meme kanserli vakalarda serum CA 549, CA 19-9, CA 15-3 ve CEA düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan daha yüksekti (CA 549: 17.06±10.04 U/ml, 12.48±4.72 U/ml ve p<0.05; CA 19-9: 33.43±25.47 U/ml, 16.5±3.65 U/ml ve p<0.01; CA 15-3: 23.67±7.67 U/ml, 16.20±4.93 U/ml ve p<0.001; CEA: 9.87±10.95 mg/ml, 4.51±2.94 mg/ml ve p<0.05). Benign meme hastalığı olan grupla sağlıklı kontrol grubu arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi. CA 549 ve CA 19-9 düzeylerinde meme kanserli grupla benign meme hastalıklı grup arasında istatistiksel olarak fark anlamsızdı ancak CA 15-3 ve CEA seviyelerinde fark anlamlı bulundu (CA 15-3: 17.35±3.9 U/ml, 16.20±3.65 U/ml, p<0.01; CEA: 3.45±3.50 mg/ml, 4.51±2.94 mg/ml, p<0.05). Meme kanserli hastalarda CA 549' un sensitivitesi % 61 (ileri evrelerde % 85); CA 19-9' un sensitivitesi % 56 (ileri evrelerde % 92); CA 15-3' ün sensitivitesi % 44; CEA'nın sensitivitesi % 31'dir. Bu sonuçlar artmış CA 549, CA 19-9, CA 15-3 ve CEA düzeylerinin meme kanserli hastaların teşhisinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: *Meme kanseri, Tümör markerleri*

Summary

In this study, we examined the importance of tumor markers in the diagnosis of breast cancer by measuring of serum CA 549, CA 19-9, CA 15-3, and CEA levels in patients with breast cancer, benign breast disease, and in healthy women. Serum CA 549, CA 19-9, CA 15-3, and CEA levels in breast cancers were higher than those of healthy controls (CA 549: 17.06±10.04 U/ml vs 12.48±4.72 U/ml, p<0.05; CA 19-9: 33.43±25.47 U/ml vs 16.5±3.65 U/ml, p<0.01; CA 15-3: 23.67±7.67 U/ml vs 16.20±4.93 U/ml, p<0.001; CEA: 9.87±10.95 mg/ml vs 4.51±2.94 mg/ml, p<0.05, respectively). The differences between benign breast disease and healthy controls were not statistically significant. CA 15-3 and CEA levels were higher in breast cancer group than those of benign breast disease and control groups, while there were no statistically significant difference in CA 549 and CA 19-9 levels (CA 15-3: 17.35±3.9 U/ml vs 16.20±3.6 U/ml, p<0.01; CEA: 3.45±3.50 mg/ml vs 4.51±2.94 mg/ml, p<0.05, respectively). The sensitivity of CA 549 in breast cancer was 61 % (85 % in advanced stages), while this rate was 56 % for CA 19-9 (92 % in advanced stages), 44 % for CA 15-3, and 31 % for CEA. These results indicated that increased CA 549, CA 19-9, CA 15-3, and CEA serum levels might be useful tool to diagnose the patients with breast cancer.

Key words: *Breast cancer, tumor markers.*

AÜTD 1996, 28:262-265

MJAU 1996, 28:262-265

Giriş

Meme kanserinin tanısı esas olarak histolojik inceleme ile konur. Bu lezyonun tanımlanmasında faydalanan tümör markerleri ve diğer non histolojik tetkikler azdır ancak ümit vaatmektedir (1). CA 549, CA 15-3, CEA, CA M 26, CA M 29, MCA ve benzeri tümör belirleyicileri hastalığın evrelemesi ve metastaz varlığını ortaya koymada ve tedavi sonrası takipte değerlidir (2). Diğer yandan tümör belirleyicilerinin kombine olarak kullanılmasının, tek

başına kullanılmasına göre daha değerli olduğu bilinmektedir (3). Bu çalışmada meme kanserli, bazı benign meme hastalıklı ve sağlıklı kadınlarda CA 549, CA 19-9, CA 15-3 ve CEA düzeyleri araştırıldı.

Materyal ve Metod

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Temmuz 1993 - Haziran 1995 arasındaki iki yıllık sürede tedavi gören 38 meme kanserli hasta (27 - 66 yaş) ile 37 benign meme

Tablo 1. Meme Kanseri Hastalarda Histopatolojik Teşhis ve Evreleme

Evre	Histopatolojik Tanı	Sayı
I	İnvaziv Duktal Karsinom	6
II	İnvaziv Duktal Karsinom	13
	Papiller Karsinom	2
	İntraduktal Karsinom	1
III	İnvaziv Duktal Karsinom	11
	Adenoid Kistik Karsinom	1
IV	İnvaziv Duktal Karsinom	3
	Leiomyosarkom	1
Toplam		38

hastalıklı (21 - 64 yaş) ve 29 sağlıklı (21 - 73) kadın bu çalışma kapsamına alındı. Meme kanserli hastaların hepsinde tanı histolojik olarak doğrulandı ve evreleme klinik ve/veya operatif olarak yapıldı. Benign meme hastalıklı kadınların 24'ünde tanı histolojik olarak doğrulandı, mastalji olan diğer 13 hastada ise muayene, ultrasonografi ve mamografi ile memede lezyon bulunamadı. Meme ile ilgili semptomu olmayan, muayene, ultrasonografi ve/veya mamografisi normal bulunan 29 kadın ise sağlıklı gruba katıldı. Hastalardan alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak -20 °C 'de çalışma gününe kadar saklandı. Tüm markerler enzim immunoassay metoduyla analiz edildi. (CA 549: Hybritech, CA19 -9 ve CA 15 -3: Biointernational ve CEA: Medix). Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde student's t testi ile spesifite ve sensitivite doğruluk değerleri kullanıldı.

Tablo 2. Benign Meme Hastalığı Olan Hastaların Teşhisi

Tanı	Sayı
Fibroadenoma	9
Fibrokistik hastalık	11
Duktal ektazi	4
Mastalji	13
Toplam	37

Bulgular

Meme kanserli hastaların histopatolojik tanıları ve evreleri Tablo 1' de, benign meme hastalığı olanların tanıları Tablo 2' de özetlenmiştir. Her üç gruptaki kadınlara ait serum CA 549, CA 19-9, CA 15-3 ve CEA değerleri Tablo 3' de, istatistiksel değerlendirme Tablo 4' de, spesivite, sensitivite değerleri ise Tablo 5' de verilmiştir. Meme kanserli hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasındaki farklar istatistiki yönden anlamlıydı. Meme kanserli hastalarla benign meme hastalıklılar karşılaştırıldığında CA 15-3 ve CEA değerleri anlamlı bulundu. Benign meme hastalıklılardaki

değerler ile sağlıklı kontrol grubundakiler arasında ise farklar anlamlı değildi. (CA 549: $P < 0.01$, CA 19-9: $p < 0.01$, CA 15-3: $p < 0.001$, CEA: $p < 0.05$). Meme kanserli hastalarda CA 549'un sensitivitesi %61 (ileri evrelerde %85); CA 19-9'un sensitivitesi %56 (ileri evrelerde %92); CA 15-3'ün sensitivitesi %44; CEA'nın sensitivitesi ise %31 di.

Tartışma

Meme kanseri için tarama amaçlı olup mamografiye yardımcı olabilecek bir serum tümör markeri yoktur (4). Ancak bazı tümör belirleyiciler meme kanserli hastaların teşhisinde, prognozu belirlemede, tedaviye cevabı öğrenmede ve nüks takibinde yardımcı olabilir (2). CA 549 meme dahil bir çok epitelyal dokunun lüminal yüzeyinde ve hücre membranında bulunan asidik bir glikoproteindir. Her iki cinste sağlıklı insanların serumlarında vardır. Bir çok benign hastalıkta yanlış pozitif değerler verebilir. Ancak meme, akciğer, prostat ve kolon kanserlerinde serum düzeyleri oldukça yükselir. Meme kanserinin erken döneminde % 0-3 olan pozitiflik, metastaz durumunda % 90' a yükselir (2). Meme kanserlerinde serum düzeyinin 43 U/ml' nin üzerine çıkması büyük ölçüde radikal tedavi şansının azaldığını gösterir (2,5,6). Çalışmamızda meme kanserli grupta CA 549 düzeyleri, sağlıklı gruba oranla anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ancak meme kanserli grupla benign meme hastalıklı grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız bulundu. Demers ve ark. (5) çalışmalarında benzer sonuçlar bularak CA 549' un özellikle ilerlemiş meme kanserli hastaların tanı, takip ve tedavisinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gaur ve ark. (6,7)' nin yaptıkları iki ayrı çalışmada da ilerlemiş meme kanserlerinde yüksek serum CA 549 düzeyleri bulunmuş ve bu düzeylerin hastalığın progresyon ve remisyonuyla ilgili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm evreler göz önüne alındığında CA 549' un sensitivitesi %61 olarak tespit edildi. Evrelere göre ise, Evre 1 ve Evre 2 de sensitivite %40, Evre 3 ve Evre 4 de %85 olarak tespit edildi. Sonuçlarımız literatürle uyumluluk göstermektedir (2). CA 19-9 düşük seviyelerde normal insanlarda tespit edilen, benign bilodijestif hastalıklarda geçici yüksek seviyelere ulaşan bir tümör belirleyicisidir. Pankreas, safra yolları, mide, kolon ve uterus kanserlerinde ise yüksek seviyelere ulaşır (8,9).

Tablo 3. Serum Tümör Marker Düzeyleri

Grup	CA 549 U/ml	CA 15-3 U/ml	Ca 15-3 U/ml	CEA mg/ml
Meme Kanseri	17.06±10.04	33.43±25.47	23.67±7.67	9.87±10.95
Benign Meme Hst.	15.11±15.01	23.59±20.88	17.35±3.9	3.45±3.50
Kontrol	12.48±4.72	16.50±3.65	16.20±4.93	4.51±2.94

Tablo 4. İstatistiksel Değerlendirme (Student' s testi)

Grup	CA 549		CA 19-9		CA 15-3		CEA	
	t	p	t	p	t	p	t	p
Meme Ca-Benign Meme Hst.	0.37	>0.05	1.87	>0.05	3.60	<0.01	3.21	<0.05
Meme Ca-Kontrol	2.45	<0.05	3.97	<0.01	4.57	<0.001	2.80	<0.05
Benign Meme Hst.- Kontrol	0.95	>0.05	1.95	>0.05	0.98	>0.05	1.01	>0.05

Meme kanserinin tanısında ise tümör belirleyici kombinasyonunda yer alır (10). Çalışmamızda serum CA 19-9 düzeylerinde meme kanserli olgularda normal gruplara göre anlamlı derecede fark vardı. Benign meme hastalıklı gruba göre ise fark anlamsızdı. Benign meme hastalıklı grupta da kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamadı. Tüm olgularda sensitivite %56 idi. Evre 3 ve Evre 4 de sensitivite % 92 olarak tespit edildi. CA 15-3 sağlıklı insanların serumunda mevcut olup mide, pankreas, safra yolları, kolon, tiroid, akciğer, serviks, endometriyum ve overlerin benign ve malign hastalıklarında yüksek değerlere ulaşır. Benign meme hastalıklarında ve meme kanserinin erken döneminde genellikle yükselmez, ilerlemiş meme kanserlerinde ise yükselir. Meme kanserinin başarılı tedavisiyle düşük düzeylere iner, hastalığın ilerlemesiyle yükselir (2,4,10). Çalışmamızda meme kanserli grupla sağlıklı grup ve benign meme hastalıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek CA 15-3 düzeyleri bulunurken, benign meme hastalıklı grupla sağlıklı grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Meme kanserli hastalarda tüm evrelere göre sensitivite %44 olarak tespit edildi. Evreler arasında ise sensitivite yönünden fark yoktu. CEA normal kolon ve meme dokusunda bulunan bir tümör belirleyici olup karaciğer, meme, pankreas, kolon, akciğerlerin,

benign ve malign hastalıklarında serum düzeyleri yükselir (2,4,10). Çalışmamızda CEA düzeyleri meme kanserli grupla, benign meme hastalıklı grup ve sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, sağlıklı grupla benign meme hastalıklı grup arasında anlamlı fark yoktu. Tüm meme kanserli hastalarda %31 lik bir sensitivite mevcuttu. Evre 3 ve 4 de ise %60 sensitivite belirledik. Werneke (11) CA 549, CA 19-9, Ca 15-3 ve CEA' nın meme kanserinin teşhisinde yardımcı markerler olarak kullanılması gerektiğini vurgulamıştır. Chan (3) CA 549 un CEA ya göre hem malign hem benign meme hastalıklarında üstün olduğunu ifade etmiştir. Bizim serimizde CEA nın sensitivitesinin düşük olduğu ancak CA 549 un özellikle ilerlemiş evrelerde yüksek sensitiviteye sahip olduğunu tespit ettik. Benign meme hastalıklarının meme kanseri gelişmesinde predispozan faktör olduğu düşünülür. Böyle hastalar risk grubu olarak değerlendirilmektedir (13). Bizim çalışmamızda benign meme hastalıklı grupla sağlıklı grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sonuç olarak; söz konusu markerlerin teşhise yardımcı olmak gayesiyle kullanılması gerektiğine inanılmaktadır. Çünkü bu markerler dokuya spesifik değildir. Benign meme hastalıklarının teşhisinde ise bu markerlerin etkili olmadığına inanılmaktadır.

Tablo 5. Meme Kanserli Hastalarda Markerlerin Sensivite ve Spesivite.

Markerler	Evre	Sensivite	Spesivite
CA 549	Evre I-II	%40	%89
	Evre III-IV	%85	
	Total	%61	
CA 19-9	Evre I-II	%47	%92
	Evre III-IV	%92	
	Toplam	%56	
CA 15-3	Evre I-II	%47	%92
	Evre III-IV	%47	
	Toplam	%44	
CEA	Evre I-II	%25	%100
	Evre III-IV	%60	
	Toplam	%31	

Kaynaklar

1. Page DL, Japaze H. Pathology of malignant lesions. In : Bland KI, Copeland EM (eds). The Breast : Philadelphia: WB Saunders Co, 1991: 181- 4

2. Werner M, Faser C, Silverberg M. Clinical utility and validation of emerging biochemical markers for mammary adenocarcinoma. Clin Chem 1993; 39:2386-2396

3. Chan DM, Beveridge RA, Bruzek DJ. A new serum marker for breast cancer: CA 549. Clin Chem 1988; 34:1293
 4. Schwartz MK. Screening for cancer: Is its cost effective? Clin Chem 1993;39:2397-3403
 5. Demers LM, White S. Evaluation of a new breast cancer tumor marker in patients with advanced stage breast cancer. Clin Chem 1987; 33:929
 6. Gaur PK, Shimuzu SY, Bray KR. Measurement of serum levels of CA 549, an experimental breast cancer marker, by photon elite random access analyser. Clin Chem 1987; 33: 930
 7. Gaur PK, Bray KR, Stone MR, Leung JP. Correlation of levels of a new circulating breast cancer marker to disease state. Clin Chem 1986;32: 1124
 8. Polat M, Yiğitoğlu MR, Atamanalp SS, Adam B, Bala D, Çapan Y, Demirtaş T. Evaluation of serum CA 19-9, CEA, amylase and elastase levels in the diagnosis and differential diagnosis of pancreatic cancers. THOD 1992;1:5-10
 9. Smith C, Shwartz D, Kurtz R. A comparison of centocor CA 19-9, Tandem R, CA195 and truquant GI. Clin Chem 1989;35:1078
 10. Schwartz FG, Schwarting R, Rabinoranauth P. Clinical applications of serum and tissue markers in malignant disease: Breast cancer is the paradigm. Clin Chem 1993;39:2404-2412
 11. Werneke DK, Elliott RL, Bray KR. The comparative incidence of elevation of tumor markers CA 549, CA 15-3, and CEA in the sera of breast cancer patients. Clin Chem 1989;35:1078
 12. Fritsche HA. Serum tumor markers for patient monitoring. Clin Chem 1988;39: 2431-2434
 13. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. Cancer Res 1988; 48: 5615-5623
- Yazışma Adresi :
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Tel: 233 11 22 (11 69)
Erzurum