

بررسی حساسیت و ویژگی نشانگر CA 15-3 در عود سرطان پستان

دکتر شاپور امیدواری^۱، دکتر داریوش مسلمی^۲، دکتر محمدحسن لاری زاده^۳، دکتر احمد مصلائی^۴، دکتر محمد محمدیان پناه^۱
و دکتر نیلوفر احمدلو^۱

خلاصه

مقدمه: ارزش نشانگر CA15-3 در شناسایی زود هنگام عود سرطان پستان در چند کارآزمایی بالینی مورد بررسی قرار گرفته است. اما نتایج این مطالعات متفاوت است. این تفاوت ممکن است عمدتاً ناشی از عدم توافق مطالعات برای در نظر گرفتن سطح مشابهی از نشانگر CA15-3 به عنوان حد طبیعی آن، اختلاف در فواصل زمانی تکرار اندازه‌گیری این نشانگر و تفاوت در جمعیت بیماران مورد بررسی باشد.

هدف: این مطالعه به منظور بررسی ارزش‌های اخباری، حساسیت و ویژگی این نشانگر در عود سرطان پستان در گروهی از بیماران ایرانی به روش الیزا و احتساب مقدار 30 U/ML به عنوان سطح سرمی طبیعی CA15-3 انجام شد. روش: به این منظور هر سه ماه یک بار اطلاعات بالینی و نمونه‌های خون ۱۳۳ بیمار زن مبتلا به سرطان پستان که جهت درمان تکمیلی از سال ۱۳۷۹ تا سال ۱۳۸۲ به بخش پرتودرمانی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کردند، جمع‌آوری و در صورت شک بالینی به عود بیماری اقدامات رایج برای اثبات آن انجام شد. یافته‌ها: میانگین سنی بیماران $45/6$ سال (انحراف معیار ۱۱) و میانگین مدت پی‌گیری $17/5$ ماه بود. عود در ۳۹ بیمار به اثبات رسید. سطح نشانگر CA15-3 در ۳۲ نفر قبل از عود اثبات شده بیماری افزایش یافت (مثبت واقعی) ولی در ۷ نفر از چنین بیمارانی سطح نشانگر تغییری نشان نداد (منفی کاذب). از طرف دیگر در حالی که ۷۶ بیمار بدون عود، سطح نشانگر طبیعی داشتند در ۱۸ نفر بدون عود بیماری افزایش سطح نشانگر صورت گرفت. با توجه به این ارقام حساسیت، ویژگی و ارزش‌های اخباری مثبت و منفی این آزمایش به ترتیب 82 ، $80/85$ ، 64 و $91/5$ درصد به دست آمد.

نتیجه‌گیری: بنابر این اندازه‌گیری نشانگر CA15-3 در فواصل سه ماهه با در نظر گرفتن سطح طبیعی 30 U/ML ، حساسیت و ویژگی مناسبی در شناسایی زود هنگام عود سرطان پستان در بیماران ایرانی دارد. واژه‌های کلیدی: CA15-3، سرطان پستان، حساسیت، ویژگی، عود

۱- استادیار گروه پرتودرمانی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شیراز ۲- متخصص پرتودرمانی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی بابل ۳- متخصص پرتودرمانی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی کرمان ۴- دانشیار گروه پرتودرمانی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شیراز

* نویسنده مسؤول: کرمان- بیمارستان شفا، بخش پرتودرمانی و انکولوژی ● آدرس پست الکترونیک: Larizad_mh@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۱۱/۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۴/۸/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۸/۴

مقدمه

(CADHERIN-E) می‌شود (۹). از آنجا که از دست دادن کادهرین- ای در موارد متاستاز دیده شده است، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اولاً ژن MUC1 به این طریق باعث افزایش احتمال متاستاز می‌شود و ثانیاً افزایش سطح CA15-3 می‌تواند با وقوع متاستاز ارتباط داشته باشد (۱۰). امروزه ارزش این نشانگر در پی‌گیری و شناسایی عود بیماری شناخته شده است (۳). اما هنوز فاصله مناسب زمانی بین اندازه‌گیری‌های متوالی این نشانگر مشخص نشده است و تفاوت در فواصل اندازه‌گیری موجب گزارش ارقام متفاوتی در حساسیت و ویژگی آن شده است (۹). علاوه بر این عوامل دیگری مثل بیماری‌های خوش‌خیم، سن و مشخصات فردی بیمار در سطح خونی این نشانگر مؤثرند (۶). لذا اندازه‌گیری حساسیت و ویژگی این آزمایش در هر جمعیتی به صورت جداگانه و با در نظر گرفتن سطح خونی مشخصی به عنوان استاندارد ضروری به نظر می‌رسد. در این بررسی آینده‌نگر ارزش اندازه‌گیری CA15-3 در فواصل زمانی سه ماهه و با در نظر گرفتن سطح خونی 30 u/ml به عنوان سطح طبیعی در شناسایی عود تومور قبل از وقوع علائم بالینی و آزمایشگاهی در بیماران ایرانی مبتلا به سرطان پستان بررسی شد.

روش بررسی

در این مطالعه آینده‌نگر ۱۳۳ زن بیمار که از فروردین ۱۳۷۹ تا مهر ۱۳۸۲ با تشخیص سرطان پستان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند و برای شیمی‌درمانی و یا پرتودرمانی به بخش پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بیمارستان نمازی شیراز مراجعه کردند، مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند و رژیم‌های درمانی استفاده شده در آنها عبارت بود از:

CMF (cyclophosphamide+metotrexate+5 fu) (بیمار ۴۵)

CAF (cyclophosphamide+adriamycin+5 fu) (بیمار ۷۵)

TAC (taxan+adriamycin+cyclophosphamid) (بیمار ۱۳)

۱۰۱ بیمار تحت رادیوتراپی موضعی - منطقه‌ای (۵۰ گری

در ۲۵ جلسه) قرار گرفتند. پس از معاینه بیماران و انجام مرحله‌بندی بالینی (staging) سطح سرمی CA15-3 بیماران اندازه‌گیری شد. برای مرحله‌بندی از عکس قفسه سینه، آزمایش شمارش سلول‌های خون و عملکرد کبد و در موارد ضروری سی‌تی‌اسکن مغز، شکم و اسکن استخوان استفاده شد. موارد معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود متاستاز و بالا بودن سطح نشانگر هنگام مراجعه، وجود بیماری کبدی و شرح حال از هر نوع سرطان قبلی می‌شد.

پس از درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان، پی‌گیری با دو هدف اصلی شناسایی تومور اولیه و شناسایی عود موضعی- منطقه‌ای و متاستاز دور دست صورت می‌گیرد. نحوه پی‌گیری و معرفی آزمایش‌های لازم از دیر باز متفاوت بوده است و علت آن هزینه بالا و مشخص نبودن ارزش آزمایش‌های رایج در افزایش میزان بقای بیماران است (۶). استفاده از آزمایشی با حساسیت و ویژگی بالا در شناسایی زود هنگام عود تومور و اقدام به موقع در درمان ممکن است بتواند باعث افزایش میزان بقا شود. در طی چندین دهه ارزیابی فعالیت بیماری به صورت بالینی و همچنین با آزمایش‌های خون نظیر آزمایش عملکرد کبد و تصویربرداری انجام می‌شد. اما این روش‌ها از حساسیت بالایی برخوردار نبود و به این دلیل اندازه‌گیری نشانگرهای موجود در سرم مورد توجه قرار گرفت. یکی از این نشانگرها CA15-3 است. نشانگرها آنتی‌ژن‌هایی هستند که در حالت طبیعی در بافت‌های طبیعی بدن تولید و وارد جریان خون می‌شوند و در موارد سرطان سطح آنها افزایش می‌یابد. یکی از ویژگی‌های این نشانگرها آن است که هیچ یک کاملاً اختصاصی سرطان پستان نبوده و ممکن است در سرطان‌های دیگر نیز افزایش یابند و دیگر این که اغلب در تشخیص سرطان کاربرد ندارند. از این نشانگرها در تعیین پیش‌آگهی، پی‌گیری، بررسی پاسخ به درمان و تشخیص عود استفاده می‌شود. CA15-3 یک نشانگر وابسته به پستان است که علاوه بر سرطان پستان در مواردی مثل بیماری‌های خوش‌خیم پستان، بیماری‌های کبدی و سرطان‌های ریه، کولون و تخمدان نیز بالا می‌رود. در یک بررسی سطح خونی طبیعی این نشانگر بین $20-40 \text{ u/ml}$ گزارش شده که بر اساس روش اندازه‌گیری متفاوت است. بالاترین سطح طبیعی این نشانگر بر اساس روش سنتو کور 35 u/ml ، با استفاده از روش Boheringer mannheim 30 u/ml ، بر اساس روش Abboth 25 u/ml به دست آمده است (۷). این نشانگر یک آنتی‌ژن وابسته به پستان است که با استفاده از دو آنتی‌بادی مونوکلونال به نام‌های DF3 و 115D8 قابل شناسایی است. این آنتی‌ژن یک موسین و فرآورده ژن MUC1 می‌باشد. نام‌های دیگر این آنتی‌ژن غشای اپیتلیومی (EMA) و اپیسالین (EPISALIN) می‌باشند (۷). از مطالعات اخیر چنین برمی‌آید که این آنتی‌ژن ممکن است واکنش سلول با سلول و سلول با ماتریکس را کاهش دهد (۸). همچنین نشان داده شده است که پروتئین MUC1 باعث از بین رفتن اتصال سلول به سلول ناشی از اثر کادهرین- ای

است. گیرنده استروژن و پروژسترون به ترتیب در ۵۳/۷ و ۶۰/۳ درصد از موارد مثبت بود. در ۱۳۳ بیمار تحت پی گیری ۳۹ مورد (۲۹/۳٪) عود به وسیله روش های معمول به اثبات رسید. از این ۳۹ بیمار ۳۳ نفر دچار متاستاز دوردست و ۶ نفر دچار عود موضعی - منطقه ای شدند. شایع ترین محل های متاستاز به ترتیب عبارت بودند از استخوان (۱۰ بیمار)، ریه (۹ بیمار)، کبد (۸ بیمار)، مغز (۳ بیمار) و گره لنفی (۳ بیمار).

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران بر اساس مرحله بیماری در دو گروه با و بدون عود

بیماران مرحله بیماری	بدون عود (تعداد (درصد))	با عود (تعداد (درصد))	کل بیماران (تعداد (درصد))
مرحله یک	۱۶ (۱۷)	۲ (۵)	۱۸ (۱۳/۵۳)
مرحله دو	۵۹ (۶۲/۸)	۲۳ (۵۹)	۸۲ (۶۱/۶۶)
مرحله سه	۱۹ (۲۰/۲)	۱۴ (۳۵/۹)	۳۳ (۲۴/۸۱)
کل مراحل	۹۴ (۱۰۰)	۳۹ (۱۰۰)	۱۳۳ (۱۰۰)

میانگین سنی بیماران که دچار عود شدند (۹/۴۸ ± ۴۴/۴۴) سال و در گروه بدون عود (۱۱/۵ ± ۴۷/۰۴) سال و بدون اختلاف معنی دار آماری بود (P > ۰/۰۵). منفی بودن گیرنده استروژن به ترتیب در ۵۷/۶٪ و ۴۲٪ از مواردی که دچار عود شدند و کسانی که عود نداشتند، گزارش شد و این اختلاف معنی دار نبود. همچنین گیرنده پروژسترون به ترتیب در ۳۹/۴٪ و ۳۹/۸٪ از موارد با و بدون عود منفی گزارش شد که این اختلاف هم معنی دار نبود (P > ۰/۰۵).

اندازه گیری نشانگر در ۳۲ مورد از ۳۹ بیمار دچار عود قبل از اثبات عود افزایش نشان داد. بنابر این CA15-3 توانست در ۸۲/۱٪ از موارد عود را پیش بینی کند. میانگین زمانی این پیش بینی ۶/۸ ماه (حد اقل یک و حداکثر ۱۷ ماه با انحراف معیار ۴/۹۹) بود.

میانگین سطح سرمی نشانگر در گروهی که دچار عود شدند ۶۸/۴ ± ۳۲/۳۴ و در گروهی که دچار عود نشدند ۳۶/۸ ± ۳۲/۳۴ محاسبه شد که از لحاظ آماری معنی دار بود (P < ۰/۰۵).

در سه نفر از بیماران که دچار عود شدند سطح سرمی

سطح CA15-3 هر سه ماه یک بار به روش الیزا اندازه گیری و توسط همکارانی که در روند پی گیری و معاینه بیماران نقشی نداشتند، ثبت می شد. جهت اندازه گیری CA15-3 از کیت شرکت رادیم ایتالیا استفاده شد. میزان ۳۰ U/ml به عنوان سطح نرمال آزمایشگاه مربوطه در نظر گرفته شد. افزایش نشانگر در مدت پی گیری تأثیری در روند درمان نداشت و بیماران طبق روش های معمول هر سه ماه یکبار معاینه می شدند. در صورت بروز علائم و شک بالینی به وقوع متاستاز یا عود موضعی - منطقه ای بیماران تحت بررسی بیشتر قرار می گرفتند. سی تی اسکن مغز، سونوگرافی شکم و انجام آزمایش های عملکرد کبدی، اسکن استخوان و بیوپسی از ضایعات مشکوک به ترتیب ابزارهای تشخیصی در اثبات متاستاز مغزی، کبدی، استخوانی و یا عود موضعی - منطقه ای بودند. بیماران به طور متوسط به مدت ۱۷/۵ ماه (حد اقل ۴ ماه و حداکثر ۲۴ ماه، انحراف معیار ۴/۷۵) تحت پی گیری قرار گرفتند و در پایان به چهار گروه تقسیم شدند:

۱) کسانی که نشانگر در آنها افزایش یافت و ضمن پی گیری عود در آنها به اثبات رسید به عنوان مثبت واقعی در نظر گرفته شدند.

۲) بیمارانی که نشانگر در آنها افزایش یافت ولی عود در آنها اتفاق نیفتاد، به عنوان مثبت کاذب در نظر گرفته شدند.

۳) افراد بدون افزایش نشانگر و بدون عود، که به عنوان منفی واقعی تلقی شدند.

۴) کسانی که نشانگر در آنها بالا نرفت ولی دچار عود شدند، که به عنوان منفی کاذب تلقی شدند.

بر اساس این اطلاعات حساسیت ویژگی و ارزش های اخباری محاسبه شد:

حساسیت = مثبت واقعی تقسیم بر مثبت واقعی + منفی کاذب + مثبت واقعی
 ویژگی = منفی واقعی تقسیم بر مثبت کاذب + منفی واقعی
 ارزش اخباری مثبت = مثبت واقعی تقسیم بر مثبت واقعی + مثبت کاذب
 ارزش اخباری منفی = منفی واقعی تقسیم بر منفی واقعی + منفی کاذب
 برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون مربع کای استفاده شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران ۴۵/۶ ± ۱۱ سال بود (درصد) بیماران در مراحل مختلف بیماری در جدول ۱ نشان داده شده

در بررسی گیون و همکاران حساسیت این آزمایش از ۳۳ تا ۷۸ درصد و ویژگی آن از ۶۰ تا ۹۳ درصد گزارش شده است (۱۳). در یک مطالعه نتایج هفت بررسی با هم ترکیب و نشان داده شد که در ۶۷٪ بیماران سطح CA15-3 در زمان عود یا قبل از آن افزایش داشته است. در حالی که در بیماران بدون عود در ۹۲٪ موارد سطح CA15-3 طبیعی بوده است. میانگین زمانی بین افزایش نشانگر و تشخیص عود از دو تا نه ماه متغیر بوده است (۱۵).

در بررسی حاضر نیز، در ۸۲/۱٪ از بیمارانی که دچار عود تومور شدند، افزایش سطح این نشانگر دیده شد و این افزایش به طور میانگین ۶/۸ ماه زودتر از وقوع علائم بالینی و مثبت شدن بررسی‌های پاراکلینیکی رخ داد و در مقابل در ۸۰/۹٪ از مواردی که متاستاز اتفاق نیفتاد این نشانگر افزایش نشان نداد.

در یک بررسی آینده‌نگر که توسط راکهو و همکاران انجام گرفت، حساسیت و ویژگی CA15-3 در شناسایی عود، به ترتیب ۳۶٪ و ۹۹٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۷۸٪ و ۸۲٪ به دست آمد و چنین نتیجه‌گیری شد که این آزمایش اختصاصی بوده ولی حساسیت لازم برای شناسایی عود را نسبت به بقیه روش‌ها ندارد و نمی‌تواند به تنهایی به عنوان آزمایش مناسب برای پی‌گیری بیماران به کار رود (۱۱). در بررسی دیگر حساسیت این آزمایش در شناسایی متاستاز احشایی و استخوانی به ترتیب ۶۸٪ و ۶۹٪ و ویژگی آن در هر دو مورد ۹۲٪ گزارش شد. ارزش اخباری مثبت و منفی در مورد متاستاز استخوان به ترتیب ۵۴٪ و ۹۶٪ و در مورد متاستاز احشایی ۴۷٪ و ۹۴٪ به دست آمد. در مطالعه مذکور چنین نتیجه‌گیری شده که حساسیت این آزمایش بالا بوده و ارزش اخباری مثبت آن نسبت به اندازه‌گیری نشانگر CEA بیشتر است (۲).

در مطالعه حاضر حساسیت و ویژگی CA15-3 به ترتیب ۸۲/۰۵٪ و ۸۰/۸۵٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی آن به ترتیب ۶۴٪ و ۹۱/۵ درصد بود. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که این آزمایش با در نظر گرفتن سطوح مطرح شده در این مطالعه می‌تواند در پی‌گیری بیماران برای شناسایی عود و متاستاز مؤثر باشد.

سؤالی که اکنون مطرح می‌شود این است که آیا بر اساس این نتایج می‌توان CA15-3 را برای تشخیص زود هنگام متاستاز در بیماران بدون علامت به صورت رایج پیشنهاد کرد؟ وقتی که این آزمایش مثبت می‌شود و در حالی که نشانه دیگری برای متاستاز وجود ندارد، تصمیم‌گیری در مورد درمان کردن یا

CA15-3 پس از تشخیص عود افزایش یافت. بنابر این در مجموع در ۳۵ بیمار (۸۹/۷۴٪ از بیماران دچار عود) سطح نشانگر افزایش یافت. در حالی که در گروهی که دچار عود نشدند این نشانگر فقط در ۱/۱۹٪ از موارد (۱۸ بیمار) افزایش نشان داد ($P < 0/001$).

تعداد موارد مثبت واقعی و کاذب به ترتیب ۳۲ و ۱۸ مورد و تعداد موارد منفی واقعی و منفی کاذب به ترتیب ۷۶ و ۷ بیمار بود (جدول ۲). با توجه به این ارقام حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری مثبت و منفی به ترتیب ۸۲، ۸۰/۸۵، ۶۴ و ۹۱/۵ درصد محاسبه شد.

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران با و بدون افزایش نشانگر

گروه	وضعیت نشانگر	افزایش نشانگر (قبل از اثبات عود)	عدم افزایش نشانگر (قبل از اثبات عود)	کل
بدون عود	۱۸ (مثبت کاذب)	۷۶ (منفی واقعی)	۹۴	
با عود	۳۲ (مثبت واقعی)	۷ (منفی کاذب)	۳۹	
کل	۵۰	۸۳	۱۳۳	

بحث

هر چند ارزش نشانگر CA 15-3 در بررسی میزان پاسخ به درمان در سرطان پستان مورد اختلاف نظر است (۱۴، ۱۹، ۲۰)، اما افزایش مقدار آن می‌تواند در شناسایی عود تومور کمک کننده باشد (۳، ۵). اختلاف نظرهای زیادی در مورد میزان حساسیت و ویژگی این نشانگر وجود دارد. تاکنون فقط چند مطالعه آینده‌نگر در مورد نقش CA15-3 در پی‌گیری سرطان پستان و شناسایی عود تومور صورت گرفته و ارزش‌های اخباری متفاوتی در مورد آن گزارش شده است (۱، ۲، ۱۱، ۱۲). مقایسه حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی نشانگر CA15-3 در مطالعات انجام شده دشوار و عمدتاً ناشی از تفاوت در روش بررسی، اختلاف در انتخاب بیماران و تفاوت در نحوه پی‌گیری و فاصله زمانی آزمایش‌ها است. به عنوان مثال سن بیماران و وضعیت قاعدگی (۴)، به کار بردن داروهای شیمی درمانی (۱۴) و درمان هورمونی (۴، ۱۶) و فاکتورهای تحریک کننده گرانولوسیت‌ها (۱۷) می‌تواند روی سطح خونی این نشانگر تأثیر بگذارد.

متاستاز و کارآیی پایین این نشانگر در شناسایی بیماری، چرا که حدود ۳۰٪ بیماران همراه با عود افزایش این نشانگر را ندارند و بر عکس در ۸٪ بیماران بدون متاستاز این نشانگر بالا می‌رود (۷، ۱۲، ۱۵). اما باید توجه داشت که درمان بر اساس افزایش نشانگر در صورت عدم وجود متاستاز واضح در برخی بررسی‌ها باعث افزایش پاسخ به درمان و مدت بی‌علامتی در بیماران دچار عود شده است (۷) از طرفی نظرات ASCO بر اساس یافته‌های موجود تا سال ۱۹۹۷ بوده است و با پیدا شدن روش‌های درمان مؤثرتر ممکن است این نظریه تغییر یابد.

بنابر این اندازه‌گیری متوالی نشانگر CA15-3 در تشخیص عود سرطان پستان از حساسیت، ویژگی و ارزش اخباری بالا برخوردار است. اما قبل از استفاده رایج از آن در پی‌گیری بیماران، انجام مطالعات بیشتری نیاز است تا ارزش این نشانگر را در افزایش میزان بقا ثابت کند.

سپاسگزاری

با تشکر از آقای محمدرضا بانسی عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در تجزیه و تحلیل آماری همکاری نمودند. این پژوهش بدون همکاری هر نهاد یا ارگانی انجام گرفته است.

نکردن مشکل است. میانگین زمانی بین افزایش CA15-3 و وقوع متاستاز، در بررسی گراهاتی و همکاران ۹/۵ ماه (۱۸)، در بررسی مولنیا و همکاران ۴/۲ ماه (۲۱) و در مطالعه حاضر ۶/۸ ماه بود. شروع درمان بر اساس افزایش نشانگر ممکن است به دلیل ایجاد اضطراب و ترس روانی کیفیت زندگی بیمار را مختل کند، بدون این که تأثیری در میزان بقای وی داشته باشد. بیماران مبتلا به متاستاز سرطان پستان با درمان‌های معمول قابل بهبود نیستند و میانگین میزان بقای آنها از زمان بروز علائم در اغلب گزارش‌ها حدود سه سال است. در برخی بیماران ممکن است بتوان بیماری را برای چندین سال همراه با کیفیت خوب زندگی کنترل کرد اما در اغلب موارد تنها امکان کنترل موقت بیماری وجود دارد و هدف اصلی درمان بیماران باید تسکین علائم و طولانی کردن زندگی با کیفیت بالا باشد. علائم می‌تواند تظاهر دیر هنگام متاستاز باشند. شناسایی زودتر متاستاز با نشانگرهایی مثل CA15-3 و CEA ممکن است نتایج درمان را بهبود بخشد اما چنین نتیجه‌ای هنوز ثابت نشده است (۷).

بر اساس توصیه انجمن سرطان‌شناسی آمریکا (ASCO) در سال ۱۹۹۶ و بازنگری مجدد آن در سال ۱۹۹۷، نمی‌توان این نشانگر را به صورت رایج در پی‌گیری این بیماران پیشنهاد کرد و دلایل مطرح شده عبارتند از عدم وجود درمان مؤثر در موارد

Summary

Sensitivity and Specificity of CA 15-3 in Detection of Breast Cancer Recurrence

Omidvari Sh., M.D.¹, Moslemi D., M.D.², Larizadeh M.H., M.D.³, Mosalaei A., M.D.¹, Mohamadpanah M., M.D.¹ and Ahmadloo N., M.D.¹

1. Assistant Professor of Radiotherapy and Oncology, Shiraz University of Medical Science and Health Services, Shiraz, Iran. 2. Radiation Oncologist, Babol University of Medical Sciences and Health Services, Babol, Iran. 3. Radiation Oncologist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran 4. Associate Professor of Radiotherapy and Oncology, Shiraz University of Medical Sciences and Health Services, Shiraz, Iran

Background: The value of CA15-3 (cancer antigen 15-3) marker in early detection of breast cancer recurrence has been studied in several prospective trials. But the results of these studies are different. This may be due to variable cut-off points used for analysis, different intervals between CA15-3 measurements and the differences between patients population. This study was done to examine the predictive value, sensitivity and specificity of CA15-3 in detection of breast cancer recurrence in Iranian patients, using a commercial available ELISA assay with a cut-off value of 30 u/ml.

Methods: For this purpose serial blood samples and clinical data of 133 female patients with breast cancer referring for adjuvant treatment to Radiation Oncology Department of Shiraz University of Medical Sciences from 1379 to 1382 were collected and for all cases of clinically suspected recurrence, routine methods were used for documentation.

Results: Mean age of patients was 45.6 years (SD 11) and mean time of follow up was 17.5 months. Recurrence was documented in 39 patients who were classified into 4 groups: patients with documented recurrence and early elevated

marker (true positive, 32 patients), patients with documented recurrence but no elevated marker (false negative, 7 patients), those without recurrence and normal marker (true negative, 76 patients) and those without recurrence but elevated marker (false positive, 18 patients). According to these data sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of CA15-3 were 82, 80.85, 64 and 91.5 percent respectively.

Conclusion: CA15-3 with cut-off point of 30 u/ml has an adequate sensitivity and specificity for early detection of breast cancer recurrence in Iranian patients.

Key Words: CA 15-3, Breast cancer, Sensitivity, Specificity, Recurrence

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2005; 12(3): 181-187

References

1. Anonymous. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14(10): 2843-77.
2. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF *et al.* 2002 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice gridlines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1865-1878.
3. Begic A, Krucukalic-Selimovic E, Obralic N *et al.* Role of bone scintigraphy and tumor marker CA15-3 in detection of bone metastases in patients with breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci* 2005; 5(1): 23-6.
4. Cengiz B, Atabekoglu C, Cetinkaya E and Cengiz SD. Effect of hormone replacement therapy on serum levels of tumor markers in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003; 46(4): 301-306.
5. Duffy MJ. Biochemical markers in breast cancer :which ones are clinically useful? *Clin Biochem* 2001; 34(5): 347-52.
6. Duffy M.J. CA15-3 and related mucins as circulating markers in breast cancer. *Ann Clin Biochem* 1999; 36(pt5): 579-586.
7. Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, O'Higgins NJ and Duffy MJ. CA15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70(12): 2831-2834.
8. Gion M, Barioli P, Mione R, *et al.* Tumor markers in breast cancer follow up: a potentially useful parameter still awaiting definitive assessment. *Ann oncol* 1995; 6(suppl 2): 31-35.
9. Given M, Scott M, McGrath JP and Given HF. The predictive of tumor markers CA15-3, TPS and CEA, in breast cancer recurrence. *Breast* 2000; 9(5): 277-280.
10. Harris J, Morrow M and Norton L: Breast cancer. In: Cancer, principles and practice of oncology. Philadelphia lippincott-raven, 2005; PP1415-1477.
11. Hikens J, Vos HL, Wesselin J, *et al.* The expression levels of episialin in human cancers are potentially high to interfere with adhesion and promote metastasis. In: Calvo F, Crepin M and Madelenat H (eds.), Breast cancer advances in biology and therapeutics. Rontrouge, France, john libbey Eurotext, 1996; PP 282-8.
12. Jiang WG. E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis. *Br J Surg* 1996; 83(4): 437-46.
13. Kokko R, Holli K and Hakama M. CA15-3 in the follow-up of localized breast cancer: a prospective study. *Eur J Cancer* 2002; 38(9): 1189-93.
14. Kurebayashi J, Nishimura R, Tanaka K, *et al.* Significance of serum tumor markers in monitoring advanced breast cancer patients treated with systemic therapy: a prospective study. *Breast Cancer* 2004; 11(4): 389-95.
15. Molina R, Zanon G, Filella X, *et al.* Use of serial CEA and CA15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36(1): 41-48.

16. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ and Jakobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(5): 489-93.
17. Pentheroudakis G, Malamou-Mitsi V, Briasoulis E, et al. The neutrophil, not the tumor: serum CA15-3 elevation as a result of granulocyte-colony-stimulating factor-induced neutrophil MUC1 overexpression and neutrophilia in patients with breast carcinoma receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(8): 1767-75.
18. Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Mouridsen H and Dombernowsky P. Monitoring different stages of breast cancer using tumor markers CA15-3, CEA and TPA. *Eur J Cancer* 2004; 40(4): 481-6.
19. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* 2002; 48(8): 1151-9.
20. Vyzula R, Dusek L, Zaloudik J, Demlova R, Klimes D, and Selvekerova S. Breast cancer and neoadjuvant therapy: any predictive marker? *Neoplasma* 2004; 51(6):471-80.
21. Wesseling J, van der Valk SW and Hilkens J. A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucin episialin/MUC1. *Mol Boil Cell* 1996; 7(4): 565-77.