

نقش تومور مارکرها در عود سرطان پستان

دکتر عصمت السادات هاشمی* - دکتر علی منتظری** - دکتر محمد اسماعیل اکبری*** - دکتر معصومه نجفی**** -
دکتر شهپر حقیقت***** - دکتر احمد کاویانی*****

*استادیار پژوهش، مرکز بیماریهای پستان جهاد دانشگاهی، واحد علوم پزشکی تهران
**دانشیار پژوهش، پژوهشکده علوم بهداشتی، جهاد دانشگاهی تهران
***استاد گروه جراحی عمومی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
****استادیار پژوهش، مرکز بیماریهای پستان جهاد دانشگاهی، واحد علوم پزشکی تهران
*****مربی پژوهش، مرکز بیماریهای پستان جهاد دانشگاهی، واحد علوم پزشکی تهران
*****استادیار گروه جراحی عمومی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۹/۳۰

تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۲۶

چکیده

مقدمه: درمورد ارزش استفاده بالینی از تومور مارکرها برای پیش بینی عود سرطان پستان یا میزان پاسخ به درمان هنوز اختلاف نظر وجود دارد. هدف: در این مطالعه نقش تومور مارکرها در عود سرطان پستان ارزیابی شده است. مواد و روشها: اطلاعات مربوط به ۱۴۱ بیمار مبتلا به سرطان پستان با میانگین سنی (SD=۱۲/۳) ۴۷/۱ سال که ۱۳۲ ماه پیگیری شده بودند مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج: نتایج بررسی نشانه عود در ۲۲٪ بیماران بوده که به طور معنی دار در بیمارانی که در زمان تشخیص بیماری CA15.3 بالا داشتند، بیش از بیماران با CA15.3 طبیعی بوده است (OR = ۶/۱ و ۹۵٪ CI = ۱/۶۲-۲۳/۱). نتیجه گیری: در این مطالعه رابطه ای بین عود و سن بیماران، مرحله بیماری، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، نوع جراحی، آسیب شناسی و مارکرها CEA، HER-2، PR، ER، P53 دیده نشد. بنابراین در این بیماران تومور مارکر CA15.3 عامل مستقل در عود سرطان پستان است.

کلید واژه ها: سرطان پستان / عود بیماری / نشانگرهای بیولوژیکی تومور

مقدمه

از ابزارها در تعیین قدرت تهاجم بیماری و به دنبال آن تاثیر درمانهای کمکی مانند شیمی درمانی، وضعیت تومور مارکرها در زمان تشخیص است. تومور مارکرها، پروتئینهای برگرفته از بافت سرطانی هستند که در نمونه بافتی یا سرم بیمار قابل اندازه گیری هستند. مارکرها معمول مورد بررسی عبارتند از: CA15.3، P53، HER2، CEA.

مطالعه های متعددی در مورد رابطه تومور مارکرها با میزان پاسخ به درمان انجام شده است (۴)، اما ارزش استفاده بالینی از آنها برای پیش بینی عود هنوز یک سؤال بدون پاسخ باقی مانده است. بنابراین با مطالعاتی که بتواند رابطه ای را بین وضعیت تومور مارکرها در هنگام تشخیص

سرطان پستان شایع ترین سرطان در تمام کشورهای پیشرفته جهان بجز ژاپن است (۱). در سال ۱۹۷۷ در سرتاسر جهان تقریباً یک میلیون مورد جدید گزارش شده است (۲). با وجود این که بروز موارد جدید ابتلا در حال افزایش است، میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری رو به کاهش گذاشته است. این کاهش در میزان مرگ و میر نتیجه دو عامل زیر است:

۱- افزایش غربالگری و تشخیص زودرس
۲- استفاده از درمانهای سیستمیک (شیمی درمانی)
برای تعیین شدت بیماری و نحوه درمان این بیماران عوامل متعددی مانند اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، نوع آسیب شناسی و... مورد ارزیابی قرار می گیرند. یکی

بررسی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. نتایج رگرسیون لجستیک در جدول شماره ۲ آمده است و ارتباط عود با وضعیت تومور مارکرها بدست آمد. تنها بین تومور مارکر CA15.3 و بروز عود رابطه معنی‌دار وجود داشت (OR= ۶/۱، CI = ۱/۶۲ - ۲۳/۱، P = ۰/۰۰۷). به عبارت دیگر، در بیماران دچار سرطان پستان که تومورمارکرهای فوق اندازه‌گیری شده‌بود، در صورت بالا بودن مارکر CA15.3 در زمان تشخیص بیماری، احتمال عود بیشتر بوده است.

جدول ۱: توزیع فراوانی متغیرهای جمعیتی و بالینی برحسب وجود

عود

نوع متغیر	وجود عود (n=۳۱)		عدم وجود عود (n=۱۱۰)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سن (سال)				
کمتر از ۳۵	۵	۱۶/۱	۲۹	۲۶/۴
بیشتر از ۳۵	۲۶	۸۳/۹	۸۱	۷۳/۶
اندازه تومور				
کمتر از ۲ سانتیمتر	۳	۱۰/۳	۲۶	۲۴/۳
۲-۵ سانتیمتر	۱۲	۴۱/۴	۶۳	۵۸/۹
بیشتر از ۵ سانتیمتر	۱۴	۴۸/۳	۱۸	۱۶/۸
مرحله بیماری				
مرحله ۱ و ۲	۱۲	۳۸/۷	۸۷	۸۰/۶
مرحله ۳ و ۴	۱۹	۶۱/۳	۲۱	۱۹/۴
درگیری غدد لنفاوی				
دارد	۲۴	۸۲/۸	۴۹	۴۵/۴
ندارد	۵	۱۷/۲	۵۹	۵۴/۶
نوع عمل جراحی				
برداشتن کامل پستان	۲۵	۸۰/۶	۹۲	۸۳/۶
برداشتن قسمتی از پستان	۶	۱۹/۴	۱۸	۱۶/۴
نوع آسیب شناسی				
داکتال	۱۹	۷۳/۱	۸۵	۸۵/۹
غیر داکتال	۷	۲۶/۹	۱۴	۱۴/۱
گیرنده استروژن				
مثبت	۱۳	۴۳/۳	۷۴	۷۲/۵
منفی	۱۷	۵۶/۷	۲۸	۲۷/۵
گیرنده پروژسترون				
مثبت	۱۳	۴۴/۸	۶۹	۶۹
منفی	۱۶	۵۵/۲	۳۱	۳۱
مارکر P53				
مثبت	۱۲	۵۴/۵	۳۹	۵۰/۶
منفی	۱۰	۴۵/۵	۳۸	۴۹/۴
HER-2 مارکر				
مثبت	۱۷	۶۵/۴	۴۶	۵۸/۲
منفی	۹	۳۴/۶	۳۳	۴۱/۸

و عود بیماری در زمان پیگیری مشخص کند، می‌توان با درمان‌های تکمیلی و توان بیشتر احتمال عود را کاهش داد یا به تعویق انداخت. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش تومورمارکرها در عود سرطان پستان پس از درمان است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک بررسی توصیفی-تحلیلی گذشته‌نگر است و در آن ۱۴۱ بیمار دچار سرطان پستان مراجعه کننده به درمانگاه بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی که اطلاعات موجود در پرونده آنها استخراج شده‌بود وارد مطالعه شدند. متغیرهایی مانند سن، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، مرحله بیماری، نوع جراحی و آسیب‌شناسی، مارکرهای ER، PR، CEA، CA15.3، P53، HER-2، و عود(منظور ظهور مجدد علائم بیماری(در معاینه بالینی یا در روش‌های تشخیصی موجود) پس از یک دوره زمانی عاری از بیماری) بیماری مورد بررسی قرار گرفتند (در این مطالعه $CA15.3 < 30 U/ml$ و $CEA < 3 ng/ml$ طبیعی در نظر گرفته شده است). این بیماران به مدت ۱۳۲ ماه پیگیری شدند (میانگین = ۳۴ ماه $SD=28$ ، میانگین سنی $SD=12/3$) $47/1$ سال و طیف سنی آنها ۲۳ تا ۸۱ سال بود. ۵۱٪ بیماران در مرحله II بیماری تشخیص داده شده بودند، ۸۱٪ مورد عمل جراحی برداشتن کامل پستان و ۱۹٪ تحت جراحی برداشتن قسمتی از پستان قرار گرفته بودند. اطلاعات در پرسشنامه‌ای جمع آوری شد و با استفاده از نرم افزار رایانه‌ای SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بیمارانی که اطلاعات تومورمارکرها یا عود بیماری آنها در پرونده وجود نداشت، از مطالعه حذف شدند. برای خلاصه و دسته‌بندی اطلاعات از آمار توصیفی و برای بررسی اثرات متقابل آنها از آزمون آماری رگرسیون لجستیک استفاده شد.

نتایج

۱۴۱ بیمار با تشخیص سرطان پستان که مارکرهای ER، PR، CEA، P53، CA15.3 و HER2 در آنها اندازه گیری شده بود مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این عده در زمان پی‌گیری ۲۲٪ دچار عود شدند. فراوانی متغیرهای مورد

بحث و نتیجه گیری

یکی از مسائلی که بیماران دچار سرطان از جمله سرطان پستان در دوره زندگی پس از تشخیص آن مواجهند عود بیماری است. بیشترین احتمال عود در ۲ سال اول پس از تشخیص است. البته با درمان‌های متداول (جراحی- شیمی درمانی- رادیوتراپی و) می‌توان احتمال عود را کاهش داد یا آن را به تعویق انداخت. در بیمارانی که در زمان تشخیص در مرحله بالاتری قرار دارند، احتمال عود بیشتر است و زودتر هم اتفاق می‌افتد. یکی از ابزارهایی که می‌توان برای برنامه‌ریزی نحوه درمان، شدت و مدت آن استفاده کرد ارزیابی تومورمارکرها است. در مورد ارزش استفاده از این تومورمارکرها در پیش‌بینی عود بیماری تاکنون مطالعات متعددی انجام شده و در نتایج حاصل از آنها اختلاف نظر وجود دارد.

نتایج مطالعه Nishimura و همکاران (۲۰۰۲) در ژاپن حاکی از آن است که تومورمارکرها بخصوص CA15.3 می‌توانند عامل پیش‌بینی‌کننده در عود سرطان پستان باشند. در این مطالعه نیز وجود چنین رابطه‌ای تایید شده است. مطالعه Luftner و همکاران (۲۰۰۳) بیانگر نقش مارکر HER2 به عنوان عاملی بسیار حساس در ارزیابی احتمال عود در دوره پیگیری بیماران است (۶).

مطالعه Gion و همکاران (۲۰۰۲) نشان می‌دهد که ارزیابی کمی CA15.3 در زمان پیگیری بیماران و افزایش میزان آن نسبت به زمان تشخیص بیماری می‌تواند برای پیش‌بینی احتمالی عود در بیماران مبتلا به سرطان پستان در حالت بدون درگیری غدد لنفاوی مورد استفاده قرار گیرد (۷). طبق نتایج مطالعه ما تنها وضعیت CA15.3 در زمان تشخیص بیماری برای پیش‌بینی عود کمک‌کننده است. لذا لزوم انجام آزمایش‌های مکرر را در زمان پیگیری بیماران منتفی می‌سازد که نکته مهمی است.

مطالعه Valenzuela و همکاران (۲۰۰۳) در اسپانیا، نقش تومورمارکرهای CEA و CA15.3 را در ارزیابی بالینی بیماران بسیار محدود گزارش کرده است (۸). همانطور که قبلاً اشاره شد، هنوز اتفاق نظر قطعی استفاده

ادامه جدول ۱:

نوع متغیر	وجود عود (n=۳۱)		عدم وجود عود (n=۱۱۰)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
سن				
CEA مارکر				
بالا	۵	۲۰	۸	۸/۷
طبیعی	۲۰	۸۰	۸۴	۹۱/۳
CA15-3 مارکر				
بالا	۱۵	۵۵/۶	۱۶	۱۷
طبیعی	۱۲	۴۴/۴	۷۸	۸۳

جدول ۲: نتایج حاصل از رگرسیون لجستیک چند متغیره برای

پیش‌بینی عوامل مستقل موثر بر بروز عود

نوع متغیر	خطر نسبی Odds ratio	محدوده اطمینان ۹۵٪ Confidence Interval	P Value
سن (سال)			
کمتر از ۳۵	۰/۱	۰/۰۱ - ۱/۴	۰/۱
بیشتر از ۳۵	۱		
اندازه تومور			
کمتر از ۲ سانتیمتر	۱		
۲-۵ سانتیمتر	۴	۰/۳ - ۵۶/۵	۰/۲
بیشتر از ۵ سانتیمتر	۲۲/۷	۱/۰۶ - ۴۸۶/۶	۰/۰۶
درگیری غدد لنفاوی			
ندارد	۱		
دارد	۳/۸	۰/۴ - ۳۷/۷	۰/۲
نوع عمل جراحی			
برداشتن کامل پستان	۱		
برداشتن قسمتی از پستان	۰/۵	۰/۰۳ - ۱۰/۸	۰/۷
گیرنده استروژن			
مثبت	۱		
منفی	۰/۱	۰/۰۱ - ۲/۵	۰/۲
گیرنده پروژسترون			
مثبت	۱		
منفی	۲۲/۳	۰/۱ - ۵۱۷/۲	۰/۰۶
مارکر P53			
مثبت	۱/۰۱	۰/۲ - ۵/۱۵	۰/۱
منفی	۱		
مارکر HER-2			
مثبت	۱/۰۸	۰/۶۱ - ۷/۲	۰/۹
منفی	۱		
مارکر CEA			
بالا	۱/۴	۰/۰۹ - ۲۰	۰/۸
طبیعی	۱		
مارکر CA15-3			
بالا	۶/۱	۱/۶۲ - ۲۳/۱	۰/۰۰۷
طبیعی	۱		

افزایش یابد. اخیراً در بیماران مبتلا به سرطان پستان از مارکر MUC1 که شامل CA15-3، CA27.29 و CA549 است استفاده می‌شود که میزان مثبت کاذب این مارکر به عنوان شاخص عود سرطان پستان ۵-۱٪ است. نکته مهم حاصل این مطالعه این است که شاید بتوان تنها با یک بار اندازه‌گیری CA15.3 در زمان تشخیص بیماری، احتمال بروز عود را در بیمار پیش بینی کرد و از همان ابتدا برنامه درمانی این بیماران را با هدف کاهش احتمال عود در زمان پیگیری انجام داد. البته برای اثبات قطعی‌تر چنین رابطه‌ای نیاز به انجام به مطالعه‌های دیگری با حجم نمونه بیشتر وجود دارد.

از تومورمارکرها برای پیش بینی عود بیماری وجود ندارد. یافته‌های این بررسی حاکی از این است که متغیرهایی مانند سن، اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی، نوع عمل جراحی نوع آسیب شناسی، مارکرهای ER، PR، CEA، P53 و HER2 تاثیری بر افزایش احتمال عود در بیماران مبتلا به سرطان پستان ندارد و آزمون رگرسیون لجستیک حاکی از وجود عامل مستقل تومور مارکر CA15.3 در زمان تشخیص بیماری در بروز عود است. البته ذکر این نکته ضروری است که در سرطان‌های دستگاه گوارش، دستگاه تنفس، اندومتر رحم، و بیماری‌های خوش‌خیم پستان و کبد نیز ممکن است سطح تومور مارکر CA15.3

منابع

1. Parkin DM. Estimates of the worldwide Incidence of Major Cancer in 1990. *International Journal of Cancer* 1999; 80: 827-841.
2. Esteva FJ. Adjuvant Systemic Therapy for Primary Breast Carcinoma. *Surgical Clinics North America* 1999; 79: 1075-1090.
3. Peto R. UK and USA Breast Cancer Deaths Down 25% in Year 2000 at Ages 20-69 Years. *Lancet* 2000; 355: 1822.
4. Volpi A. HER-2 Expression and Cell Proliferation: Prognostic Marker in Patients With Node- Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2708-2712.
5. Nishimura R. Elevated Serum CA15-3 Level Correlate with Positive Estrogen Receptor and Initial Favorable Outcome in Patients Who Die from Recurrent Breast Cancer. *Breast Cancer* 2000; 10: 220-227.
6. Luftner D. Serum HER- 2 in the Management of Breast Cancer Patients. *Clinical Biochemistry* 2003; 36: 233-234.
7. Gion M. Prognostic Role of Serum CA15-3 in 362 Node- Negative Breast Cancers. An Old Player for a New Game. *European Journal of Cancer* 2002; 38: 1181-1188.
8. Valenzuela P. The Contribution of the CEA Marker to CA15-3 in the Follow up of Breast Cancer. *European Journal of Gynecology Oncology* 2003; 24: 60-62.

Role of Tumor Markers in Breast Cancer Recurrence

Hashemi E.(MD), Montazeri A.(Ph.D), Akbari ME.(MD), Najafi M.(MD), Haghghat Sh.(MD), Kaviani A(MD).

Abstract

Introduction: The value of clinical use of tumor markers for prediction of breast cancer recurrence in follow-up or level of response to treatment is still controversial.

Objective: In this study, the role of tumor markers in breast cancer recurrence was evaluated.

Materials and Methods: One hundred and forty-one breast cancer patients were entered into the study and followed up for 132 months (mean= 34.0, SD= 28.0). The mean age of the patients at time of diagnosis was 47.1 (SD= 12.3) ranging from 23 to 81 years. Most patients (51%) were presented with stage II breast cancer. 81% of the patients underwent modified radical mastectomy and the remaining 19% had breast preservation surgery. The association between clinical recurrence with age, tumor size, nodal involvement, stage, type of surgery and pathology, CA15.3, CEA, P53, ER, PR, and HRE-2 status were examined by using the forward conditional logistic regression analysis.

Results: Recurrence occurred in 22% of patients during the follow up time. The results indicated that recurrence was significantly predicted by the status of CA15.3 (odds ratio= 6.1⁹⁵ , % CI= 1.62-23.1, P= 0.007).

Conclusion: The findings showed that independent of age and other known prognostic factors; CA 15.3 is an individual factor for prediction of recurrence in breast cancer patients.

Key words: Breast Cancer\ Recurrence\ Tumor Markers, Biological