

## CA 15-3 ve MEME KANSERİ TAKİBİNDEKİ DEĞERİ\*

### The value of CA 15-3 as a tumor marker to follow up breast cancer

Ahmet Aykanat<sup>1</sup>, Eray Karahacıoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Ünsal<sup>2\*\*</sup>

**Özet:** Çeşitli evrelerdeki 75 meme kanserli ve 15 sağlıklı kadın serumlarındaki CA 15-3 düzeyi bakımından test edildi ve bunun meme kanseri takibinde değeri olup olmadığı araştırıldı. Preoperatif erken evredeki olguların CA 15-3 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmazken, ileri evre meme kanserli olguların ortalama % 74'ünde yüksek CA 15-3 düzeyleri saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör marker, Meme kanseri, CA 15-3

**Summary:** 75 patients with breast cancer at various stage and 15 healthy women were tested about CA 15-3 plasma levels and the results were compared. There was no meaningful changing of CA 15-3 serum level in pre-operative patients with limited disease, but, 74 % of patients who had metastatic disease showed high degree of serum CA 15-3 level.

**Key Words:** Tumor marker, Breast cancer, CA 15-3

Kanserli hastalarda hayat kalitesini artırmak erken teşhis ve yeterli müteb-modal tedavi yanında hastayı belli aralıklarla takip ederek lokal nüks veya uzak metastazları erkenden yakalayıp ona göre önlemler almakla mümkündür. Görülme sıklığı bakımından kadınlarda birinci sırayı alan meme kanseri; erken tanı, yeterli cerrahi, post-operatif radyoterapi, adjuvan kemoterapi, hormonoterapi; metastazlı dönemlerinde ise palyatif radyoterapi ve sistemik kemoterapi, kurtarma cerrahileri ile % 60'ın üzerinde şifa elde edilen bir kanser türüdür (1). Fakat herşeye rağmen 10-15 yıllık takiplerde bile lokal yinelemeler veya uzak metastazlar olabilmektedir (2). Nüksleri erken yakalayabilmek için önce vücuttaki tümör yoğunluğunun arttığını gösterecek bir tümör markere, sonradan hastanın şikâyetleri doğrultusunda şüpheli bölgeleri inceleyecek modern görüntüleme cihazlarına ihtiyaç vardır.

Tümör tarafından normal hücreye göre farklılaşmış bir genetik şifreyle sentezlenen makromoleküllere

veya tümör yıkım ürünlerine tümör «marker» (işaretleyici) denmektedir. Günümüzde tümör belirleyiciler çok düşük titrelere dahi hasta serumlarından tesbit edilebilmektedir. Bunun için monoklonal antikor tekniği son yıllarda geniş bir şekilde tıbbın kullanımına girmiş durumdadır. Bu teknikte tümörün spesifik bir antijenik yapısına antikor sentezleyecek lenfositler hibritleme yöntemiyle oluşturulmakta ve bu lenfositlerin tek klon halinde sentezledikleri antikorlar saflaştırıldıktan sonra radyoizotoplarla işaretlenip kitler halinde kullanıma sunulmaktadır. Monoklonal antikor tekniğini ilk kez bulan Milstein ve Kohler'den bu yana çeşitli kanser türleri için bu teknikle elde edilmiş test kitleri üretilmiştir (3, 7). Bunlardan biri olan CA 15-3 iki ayrı araştırıcının bulunduğu DF3 ve 115D8 diye isimlendirdikleri monoklonal antikorların birleşimidir. DF3 Kufe ve arkadaşları tarafından bulunmuştur, meme kanseri metastazlarının süt kanalı membranlarıyla zenginleştirilmiş fraksiyonuna karşı oluşturulan 260 K.Daltonluk bir antikordur (8). 115D8 ise Hilkens ve arkadaşları tarafından bulunmuştur, süt kanalı membran globulinleri antijenik determinantı MAM-6'ya karşı oluşturulmuş antikordur (4).

Bu çalışmada amacımız bir tümör marker olarak CA 15-3'ün meme kanseri takibindeki değeri ve kliniğe katkısıdır.

\* XI. Ulusal Kanser Kongresi Poster 2-7 Haziran 1991, İzmir

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, 38039 KAYSERİ

Radyasyon Onkolojisi, Y.Doç.Dr.<sup>1</sup>

\*\* SSK Okmeydanı Hastahanesi İSTANBUL

Radyasyon Onkolojisi, Doç.Dr.<sup>2</sup>.

Geliş tarihi: 17 Ocak 1993

## METODLAR

1977-1990 yılları arasında S.S.K Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezine tedavi için başvurmuş ve takipleri devam etmekte olan meme kanserli 75 hastadan kan örnekleri alınarak serum CA15-3 düzeyleri ölçüldü. Bunlardan 35 tanesinden post-operatif hastaliksız takipleri sırasında, 31 tanesinden post-operatif devrede fakat tümör yinelemesi olduğu devrede, 9 olgudan erken evre meme kanseri mevcutken pre-operatif devrede kan örnekleri alınarak ölçümler yapıldı. 15 yetişkin sağlıklı kadında da kontrol grubu olarak CA 15-3 düzeyleri saptandı. Test kiti olarak, monoklonal antikor tekniği ile elde edilmiş antikorların hassas ölçümler için radyoaktif iyot 131 ile işaretlenmesi suretiyle hazırlanmış "Test kit immunoradiometric assay of CA 15-3" kullanıldı. Ölçümler S.S.K Okmeydanı Hastanesi RİA (Radioimmunoassay) laboratuvarında yapıldı.

## BULGULAR

Post-operatif hastaliksız devredeki meme kanserli 35 olguda CA 15-3 düzeylerinin ortalaması 20.9 u/ml, lokal rezidivli 6 olguda bu değer 115.3 u/ml, uzak metastazlı 25 olguda 202 u/ml bulundu.

Pre-operatif erken evredeki 9 olguda CA 15-3 ortalaması 33.7 u/ml bulunurken, sağlıklı kadınlarda ortalama 18.3 u/ml olarak saptandı (Tablo 1, 2, 3).

Bir başka açıdan ele alırsak lokal rezidivli olguların % 50'sinde test kitin normalin üst sınırı kabul ettiği 40 u/ml'nin üzerinde değerler bulundu, uzak metastazlı olguların % 80'inde ve tüm rezidivler göze alındığında olguların % 74'ünde normal değerlerin oldukça üzerinde sonuçlar gözlemlendi. Yanlış negatif olgular da gözlemlendi. Sensitivite oranları tablo 4'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Olguların dağılımı

	Postoperatif Hastaliksız	Postoperatif Tümör Yinelemesi	Preoperatif	Sağlıklı Kontrol Gurubu	Toplam
Olgu sayısı	35	31	9	15	90

Sensitivite oranı şu formül ile hesaplandı:

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek pozitif olgular}}{\text{Gerçek pozitif olgular} + \text{Yanlış negatif olgular}}$$

**Tablo 2.** Çeşitli olgu gruplarında Ca 15-3 ortalama değerleri

	Olgu Sayısı	CA 15-3 düzey ortalaması u/ml X + Sx
Hastaliksız devredeki olgular	35	20.9 ± 3.91
Tümör yinelemesi olan olgular	31	189.2 ± 44.46
Preoperatif devredeki olgular	9	33.7 ± 21.85
Normal sağlıklı kişiler	15	18.3 ± 5.02

**Tablo 3.** Rezidivli olgularda ortalama değerler

	Olgu Sayısı	CA 15-3 düzey ortalaması u/ml X + Sx
Uzak metastazlı olgular	25	202.6 ± 52.71
Lokal rezidivli olgular	6	115.3 ± 75.60

**Tablo 4.** Rezidivlerde sensitivite oranları

	Sensitivite oranı
Lokal rezidivli olgular	% 50
Uzak metastazlı olgular	% 80
Toplam tümör yinelemesi	% 74

## TARTIŞMA

Tümör markerleri; tümör hücreleri tarafından sentezlenerek dolaşıma geçebileceği gibi tümörlü hücrenin membran veya diğer yapılarına bağlı kalıp sonra tümör yıkım ürünleri şeklinde serbestleşebilirler. Tabiatıyla vücuttaki tümör yükü ne kadar fazla olursa, bu moleküllerin serum seviyeleri de o kadar yüksek olur.

Tümör hücrelerinin orijin aldığı dokuya benzerliğinden dolayı belli bir tümöre spesifik olarak üretilen bir test kiti rezidiv olmadan da yüksek değerler verebilmektedir. Burada önemli olan belli bir seviyede giden bir tümör markerin anormal yükselmelerini hastanın kliniği ile iyi değerlendirip herhangi bir rezidivi tesbit edebilmektir. Tümör hücrelerinin orijin aldığı dokuya benzer antijenik yapılar içermesi ve bunun yanında hibritleme zorlukları nedeniyle bir tümöre % 100 sensitif tümör marker kiti henüz üretilmemiştir (9).

Genel kanı pre-operatif meme kanserli olgularda anlamlı yükselmelerin olmadığı yönündedir (10). Zaten memesinde kitle ile gelen bir hastada kanser dışlanamıyorsa yapılacak iş tümör marker bakmak yerine iğne aspirasyon biyopsisi yapmak olmalıdır. Çeşitli kongrelere sunulan bildiri özetlerinden, CA 15-3'ün lokal rezidivli meme kanseri olgularının ancak yarıya yakın bir kısmında anlamlı yükselme gösterdiği, buna mukabil metastatik hastalıkta ise olguların % 80'inde ve lokal rezidive oranla çok daha yüksek CA 15-3 düzeyleri gözlemlendiği

## KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*. Atlanta, 1991, pp 3-7
2. DeVita VT: *Breast cancer therapy; Exercising all our opinions*. *N Engl J Med* 320 : 527-529, 1989.
3. Güzel Ö, Antijenlerden onkogenlere tümör markerleri. *Klinik Gelişim*, 3: ss 169-177, 1987.
4. Hilkens J, Kroezen V, Bonfer J.M.G, et al: Mam-6 antigen a new serum marker for breast cancer monitoring. *Cancer Res*. 46: 582-587, 1986.

bildirilmektedir (5, 6). Lokal rezidivler de muayene ve biyopsi ile kolayca gösterilebilir, uzak metastazlarda çok yüksek titreler vermesi ise klinik takipte çok değerlidir.

CA 15-3 değerlendirmesinde 40 u/ml'nin üzeri lokal rezidiv veya uzak metastaz için anlamlı kabul edilmektedir (11). Bizim olgularımızda da gerek kontrol grubunda, gerekse post operatif devredeki hastaliksız olgularda, ve pre-operatif erken evredeki olgularda CA 15-3 değerleri 40 u/ml'nin altında bulundu. Lokal rezidivlerin yarısında yüksek değerler (ortalaması 115.3),uzak metastazların ise % 80'inde daha da yüksek değerler (ortalama 202.6) gözlemlendi.

Bütün rezidivleri ele aldığımızda CA 15-3 yükselmeleri anlamlı bulundu (p < 0.001) Preoperatif devredeki olgularda ise CA 15-3 yükselmeleri anlamlı bulunmadı (p < 0.01). Zaten meme kanseri için en iyi "Screening", kadınların memelerinde oluşabilecek kitleler yönünden kendi kendilerini periyodik olarak muayene etmeleridir.

Sonuç olarak, CA 15-3'ün, metastatik meme kanserinde anlamlı ölçüde yükseldiği, literatürle de uyumlu olarak gösterildi. Hastaliksız devredeki düzeylerin ilerki kontrollerde çok artması klinisyeni uyarmalı, anamnez ve muayene bulguları doğrultusunda da spesifik ve modern görüntüleme yöntemleriyle (kemik sintigrafisi, kompüterize aksiyal tomografi, manyetik rezonans vs) erken kesin tanı sağlanmalıdır.

5. Jager W, Merkle E, Lang N, et al: Evaluation of CEA and CA 15-3 in breast cancer. Abstract book of papers of 5. European Conference of Clinical Oncology, September 1989, London, Abstr. No: 126.
6. Kandilis K, Bazitozis N : Correlation of the tumor markers CEA, CA 15-3, CA 12-5 in the serum of patients with breast cancer. Abstract book of papers of 5. European Conference of Clinical Oncology, September 1989, London, Abst. No: 131.
7. Kohler G, Milstein C: Continuous cultures of

- fused cells secreting antibodies of predefined specificity. Nature* 256: 495-497, 1975.
8. Kufe D, Inghirami M, Hayes P: Differential reactivity of a novel monoklonal antibody (DF 3) with human malignant versus benign breast tumor. *Hybridoma* 3: 223-232, 1984.
  9. Rosenberg S, Longo Dan, Lotze M: Principles and applications of biologic therapy in DeVita, Hellman, Rosenberg (eds):. **Cancer Principle-Practice of Oncology**, 3rd Ed, Lippincott Company, Philadelphia 1989, pp 301-347.
  10. Rubial A, Colomer R, Conella J: Prognostic value of CA 15-3 serum levels in patients having breast cancer. **Hormones and Metabolism**, 1: 1-11, 1987.
  11. Topuz E, Güzel Ö, Töre G, ve ark.: CA 15-3'ün tümör marker olarak meme kanserindeki değeri. **Türk Onkoloji Dergisi**, 1-2: 631-635, 1988.