

Yeni Tümör Markırlar Olan MCA ve CA 15-3 Düzeylerinin Metastatik Meme Karsinomalarında Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi

İlknur GÜNEŞ*
Jan MÜLLER-BRAND**
Andrea MİSEREZ***

ÖZET

Mevcut diyagnostik metodlarla metastatik meme karsinoma tanısı almış 35 olgu, yeni tümör markırlar olan MCA ve CA 15-3 düzeyleri yönünden değerlendirildi. Olguların in vitro serum MCA ve CA 15-3 konsantrasyonları, değişen zaman aralıklarıyla seri olarak saptandı. 17 olguda metastaz saptanmadan önceki MCA ve CA 15-3 konsantrasyonları da çalışıldı ve bu değerlendirme kapsamına alındı.

Olguların genel değerlendirilmesi ile MCA sensitivitesi % 80, CA 15-3 sensitivitesi % 77 bulundu. Her iki markırın birlikte değerlendirilmesi ile sensitivitenin % 85'e ulaştığı görüldü.

Çalışma sonucunda metastatik meme karsinomalarının in vitro monitörize edilmesinde MCA'nın daha sensitif bir markır olduğu kanısına varıldı.

* Dr.; U.Ü. Tıp Fak. Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanı.

** Doç. Dr.; İsviçre, Basel Üniv. Hast. Nükleer Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Dr.; İsviçre, Basel Üniv. Hast. İç Hast. Anabilim Dalı Asistanı.

SUMMARY

The Comparison of New Tumor Markers of MCA and CA 15-3 Levels in Metastatic Mammary Carcinomas

Thirty five cases which had been diagnosed by present diagnostic methods were evaluated with their new tumor marker levels of MCA and CA 15-3. All cases were followed-up for their in vitro serum levels of MCA and CA 15-3 with different time intervals. Before detection of metastases, the serum concentrations of MCA and CA 15-3 were studied in some cases and these values were also contained in this investigation.

With general evaluation of the cases, the sensitivity of MCA is found 80 % and CA 15-3 is found 77 %. When two markers were evaluated together, the sensitivity increased to 85 %.

As a result of this study, it was decided that MCA is more sensitive marker for in vitro monitoring metastatic mammary carcinomas.

Son yıllarda meme karsinomalarında kullanılan tümör markırların sayısında dikkat çekici bir artma izlenmektedir^{1,2,3}. Hibridoma yöntemi ile üretilen monoklonal antivadilerin (MoAb) daha spesifik markırlar olduğu öne sürülmektedir⁴. Bu markırlardan MCA (müsinöz karsinoma antijen) MoAb olan b-12'ye karşı üretilmiştir. MCA müesine benzeyen molekül yapısı gösterir ve 350.000 dalton ağırlığında glikoproteindir. MCA meme karsinoma hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir antijendir⁵. CA 15-3 ise yine yüzey antijenleri olan MoAb DF3 ve MoAb D 11-5'e karşı elde edilmiştir⁶. DF3 290.000, D 11-5 400.000 dalton ağırlığındadır ve membrandan zengin fraksiyonlar kullanılarak elde edilir^{7,8}.

MCA ve CA 15-3 düzeyleri, primer meme karsinomalı hastalarda normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Her iki markırın serum düzeylerinde hastalığın evresi, invaze olan lenf nodu sayısı ve metastaz durumu ile korelasyonlu olarak artma gösterilmiştir^{4,6,9,10}. Bu markırların rekurrent meme karsinomalarının saptanmasında ve hastanın tedaviye yanıtını izlemede de oldukça sensitif olduğu belirtilmiştir^{8,11}. Ayrıca MCA ve CA 15-3'ün normal meme dokusu ile karsinomalı meme dokusundaki konsantrasyonları arasında önemli düzeyde farklılık olduğu in vitro çalışmalarla gösterilmiştir¹².

Bu çalışmamızda, cerrahi tedavi uygulanmış 35 metastatik meme karsinoma olgusunu serum MCA (Hoffman-La Roche, İsviçre) ve CA 15-3 (CIS, Fransa) kitleri kullanarak in vitro izledik. Metastatik meme karsinomalarının değerlendirilmesi yönünden iki markırın sensitivitelerini belirlemeye ve ikisi arasında farklılık olup olmadığını göstermeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Nisan-Eylül 1989 tarihleri arasında İsviçre, Basel Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Departmanı'nda yapılmıştır. Yaşları 39-78 arasında değişen, cerrahi tedavi uygulanmış 35 meme karsinoma olgusu serum MCA ve CA 15-3 düzeyleri yönünden izlendi. Olguların hepsi bayan idi ve bir tanesinde bilateral tümör dokusu saptanmıştı. Bu olgularda toplam 118 kez serum MCA ve eş zamanlı ya da en geç bir aylık süre içinde CA 15-3 değerleri çalışıldı. Olgulardan bir ile altı kez arasında değişen sayıda MCA ve CA 15-3 değerleri elde edildi. Olgular röntgenogram, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, sintigrafi, biyopsi ve klinik bulguları yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Bir olguda tanı için manyetik rezonans görüntüleme çalışması yapılmış idi. Bu tanı yöntemlerinden bir veya birkaçı ile metastatik meme karsinoma tanısı alan hastalar çalışma kapsamına alındı. Visseral organ metastazları yanında, lokal nüks ve kas-cilt metastazları saptanan olguların in vitro sonuçları değerlendirildi.

Olguların seri MCA ve CA 15-3 düzeylerini saptamak amacıyla her defasında 5-10 ml. kan örnekleri alındı, 30-60 dakika içinde santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar 48 saat süreye kadar 4°C de, daha uzun süreli saklamalar için -20°C de dondurularak korundu.

Hasta serumlarındaki MCA konsantrasyonları iki aşamalı solid faz enzimimmünoassay yöntemiyle saptandı. MCA için klinik yönden pozitif değer 11.0 µ/ml olarak kabul edildi.

Serum CA 15-3 konsantrasyonları immünoradyometrikassay (IRMA) metodu ile belirlendi. Bu markır için sınır değer 30.0 µ/ml olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaşları, histopatolojik tanıları ve reseptör (östrojen ve progesteron) durumları ile MCA ve CA 15-3 konsantrasyonları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Genel değerlendirme sonucunda MCA sensitivitesi % 80, CA 15-3 sensitivitesi % 77 bulundu. Her iki markır birlikte değerlendirildiğinde ise sensitivitenin % 85'e çıktığı görüldü.

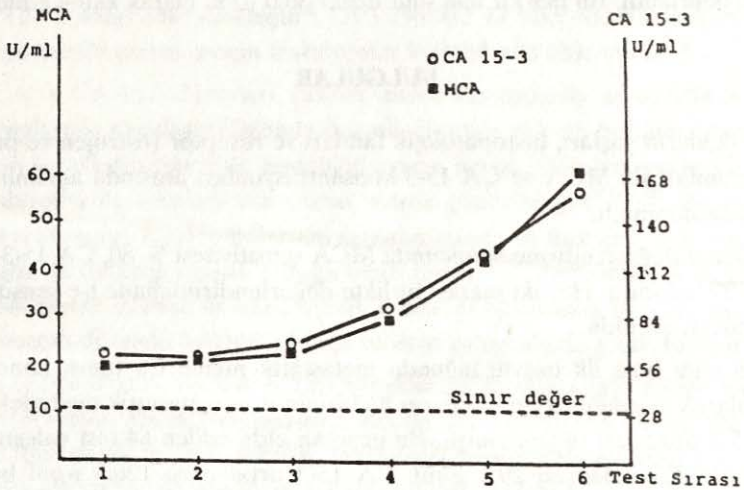
18 olgu bize ilk başvurduğunda metastatik meme Ca tanısı konmuş idi. Grup I olarak ayırdığımız bu olguların hiçbirinin non-metastatik devredeki MCA ve CA 15-3 düzeyleri ölçülmemişti. Bu gruptan elde edilen 64 test çalışmasındaki genel MCA ortalaması 29.2 µ/ml, CA 15-3 ortalaması 126.3 µ/ml bulundu. Hem metastaz saptanmadan önce hem de metastaz saptandıktan sonraki devrelerde MCA ve CA 15-3 değerleri olan 13 olguya (Grup II) ait toplam 44 çalışma

yapıldı. Bu grubun değerlendirilmesi sonucunda ortalama MCA değeri 16.3 U/ml, CA 15-3 ise 41.0 U/ml bulundu. 13 olgunun 8'inde MCA, 6'sında ise CA 15-3 testlerinin metastaz öncesi değerleri pozitif idi. Her iki markır birlikte değerlendirildiğinde 8 hastada metastaz öncesi pozitif bulgu görüldü. Metastaz tesbit edildikten sonraki devrede ise 12 olguda MCA, 10 olguda CA 15-3 sınır değerinin üzerinde bulundu. 4 olgunun metastaz sonrası devrede takiplere gelememesi ya da ölümü nedeniyle (2 olgu) post-metastatik MCA ve CA 15-3 değerleri saptanamadı (Grup III). Bu olgularda metastaz öncesi çalışılan test sonuçları değerlendirildi (Tablo: I).

Tablo: 1 - MCA ve CA 15-3 Değerlerinin Alt Gruplardaki Dağılımı

| | Olgu Sayısı | Test Sayısı | MCA | | | CA 15-3 | | |
|----------|-------------|-------------|-------------------|---------------|----|-------------------|---------------|------|
| | | | Ort. Değer (U/ml) | + Test Sayısı | % | Ort. Değer (U/ml) | + Test Sayısı | % |
| Grup I | 18 | 64 | 29.2 | 54 | 84 | 126.3 | 51 | 79.6 |
| Grup II | 13 | 44 | 16.3 | 30 | 88 | 41.0 | 25 | 56 |
| Grup III | 4 | 10 | 11.8 | 5 | 50 | 30.6 | 5 | 50 |

Olgularımızın seri MCA ve CA 15-3 ölçümleri zamansal sıralama ile incelendiğinde; her iki markır için zamanla birlikte artan değerler elde edilmiştir (Şekil: 1). MCA değerlerinden elde edilen eğrinin korelasyon katsayısı 0.94 iken CA 15-3 için bu katsayı 0.91 olarak bulunmuştur.



Şekil: 1

Seri test çalışmalarının ortalamalarından elde edilen takip eğrileri

TARTIŞMA

Meme karsinomalarında markır olarak kullanılan MCA ve CA 15-3'ün preoperatif devredeki hastalarda oldukça sensitif olduğu gösterilmiştir^{4.6.9.10.13.14}. Bu markırlar aynı zamanda postoperatif devredeki hastanın monitörize edilmesi, tedaviye yanıtının izlenmesi ve evrelendirilmesi için önerilmektedir^{8.11}.

MCA ve CA 15-3 meme karsinoma hücrelerinin yüzey antijenlerine karşı üretilen MoAb'lerden elde edilen ve in vitro kullanıma hazır kit şeklindedir. Non-invaziv ve basit bir örnekleme ile kolayca uygulanabilmeleri, kullanım oranlarının hızla artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda MCA ve CA 15-3 testleri aynı olgularda uygulanmış ve sensitivitelevlerinin tatmin edici düzeyde olduğu görülmüştür. Her iki markır için yeterince sensitif sınır değerin saptanması ile ilgili sorunlar vardır. Bu sorunlar kısmen MCA ve CA 15-3'ün yeni kullanıma girmiş markırlar olmasından kaynaklanmaktadır. MCA için 11-15 U/ml arasında sınır değerler kullananlar olduğu gibi, aynı metodu kullanmalarına rağmen CA 15-3 için de 25'den 40 U/ml'ye kadar değışen değerler kullanan araştırmacılar vardır^{4.6.8.15}. Biz literatürlerin çoğunluğunda önerilen sınır değerleri seçtik. Sensitivitelevlerinin belirlenmesinde bu sınır değerleri dikkate aldık. Öte yandan uygulanan tedaviye yanıt olarak sınır değerin altına düşen sonuçları yalancı negatifmiş gibi değerlendirdik. Bunların kesin yorumunun yapılması hem zordur, hem de hastaların uzun süreli takibini gerektirir.

Metastatik hastaların değerlendirilmesi yapılırken, mevcut yöntemlerle metastaz saptanmasından önceki test sonuçları da dikkate alınmıştır. Bunun nedeni tümör markırların anatomik değışiklikler oluşmadan önce yükselerek erken sinyal verdiğinin öne sürülmesidir⁸. Aynı nedenle, 4 olguda metastaz sonrası markır seviyelerini saptama olanağı elde edilememiş olmasına rağmen çalışma kapsamına alınmıştır. Bu olgulardan alınan sonuçlar yukarıdaki teoriyi desteklemektedir. İki markırın birlikte değerlendirilmesi ile olguların % 58.8'inde metastaz öncesi pozitif bulgu elde edilmiştir. Burada markırlardan birinin yükselmesi pozitif bulgu olarak kabul edilmiştir.

MCA ve CA 15-3 ün karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi sonucunda MCA sensitivitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür. İki markırın birlikte değerlendirilmesi ile sensitivitenin artma gösterdiği izlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, postoperatif devrede meme karsinomaların in vitro monitorizasyonu için her iki markırın da kullanılabileceğini göstermektedir. Olguların seri testlerinden elde edilen MCA ve CA 15-3 eğrileri arasındaki paralellik dikkat çekicidir. Her iki markır da başlangıçtan itibaren sınır değerin üzerinde seyretmiş ve zamanla ilişkili artma göstermiştir.

Preklinik metastaz tanısını koyabilmek için MCA ve CA 15-3 iyi birer yol gösterici ve kolay uygulanabilir testler olarak akılda tutulmalıdır. Diyagnostik çalışmalarda şüphe arzeden olgularda markır seviyelerinin kesin tanıya gitmek için klinisyene yardımcı olacağı açıktır.

Elde ettiğimiz sonuçlar, meme karsinomalarının izlenmesinde en yüksek sensitivitenin her iki markırın birlikte kullanılması ile alınabileceğini göstermiştir. Metastaz öncesi ve sonrası devrelerde MCA ile daha iyi sonuçlar elde edilmesi, tek markır kullanımında tercihin MCA dan yana yapılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. SCHLOM J., GREINER J., HAND P.H. ve ark.: Monoclonal antibodies to breast cancer associated antigens as potential reagents in the management of breast cancer. *Cancer* 54: 2777-2794, 1984.
2. TURNBULL J.E., BAILDAM A.D., BARNES D.M., HOWELL A.: Molecular expression of epitopes recognized by monoclonal antibodies HMFG-1 and HMFG-2 in human breast cancer. *Int. J. Cancer*. 38: 89-96, 1986.
3. WAALKES P.T., ENTERLINE J.P., SHAPER J.H., ABELOFF M.D., ETTINGER D.S.: Biological markers for breast carcinoma. *Cancer* 53: 644-651, 1984.
4. ESKELINEN M., TIKANOJA S., VALKAMO E., LOIKKANEN M., COLLAN Y.: Cancer associated antigen CA 15-3 in the diagnostics of breast tumors. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 48: 350-354, 1988.
5. STAHLI C., CARAVATTI M., AESCHBACHER M., KOCYBA C., TAKACS B., CARMANN H.: A mucin-like carcinoma associated antigen (MCA) defined by three monoclonal antibodies against different epitopes (Cancer Research'de kabul edilmiştir).
6. ESKELINEN M., TIKANOJA S., COLLAN Y.: Efficient test for cancer antigens: Decreased levels of cancer antigen in serum after excision of breast tumor. *Anticancer Research* 9(2): 437-439, 1989.
7. ESKELINEN M., TIKANOJA S., COLLAN Y.: A new tumor marker MCA in breast cancer diagnostics. *Anticancer Research* 8: 175, 1988.
8. TOMMASI M., FANTAPPIE B., DISTANTE V., CATALIOTTI L., NERI B., CIATTO S., PACCINI P.: The role of a new monoclonal antibody assay in the detection of recurrent breast cancer. *J. Biol. Markers* 2: 81-84, 1986.

9. MOLINA R., FILELLA X., MENGUAL P., BALAGUE A., BALLESTA A.M.: Evaluation of a new tumor marker: MCA XVI Intern. Congress, 1988.
10. THOMAS C.M., WOBBS T., SEGERS M.: Pre-treatment serum levels of MCA, CA 15-3, SCC, TPA an CEA in patients with mammary carcinoma XVI. Intern. ISOBM Congress, 1988.
11. MCA; A new serum marker for breast cancer (Roche) Product Informat.
12. BOMBARDIERI E., GION M., MIONE R., DITTADI R., BRUSCAGNIN G., BURAGGI G.: A mucinous-like carcinoma associated antigen (MCA) in the tissue and blood of patients with primary breast cancer. Cancer 63(3): 490-495, 1989.
13. MOLINA R., FILELLA X., MENGUAL P., BALLAGUE A., BALLESTA A.M.: MCA in breast cancer XVI. Intern. ISOBM Congress 1988.
14. VAN DALEN A.: CEA, CA 15-3 and MCA in the serum of breast cancer patients. XVI. Intern. ISOBM Congress, 1988.
15. COOPER E.H., FORBES M.A., HANCOCK A.K.: An evaluation of MCA in breast cancer. XVI. Intern. ISOBM Congress, 1988.

Dr. İlknur GÜNEŞ
U.Ü. Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
BURSA