

## بررسی ارتباط بین مارکرهای سرمی CA15-3، HER2-neu و CEA در بیماران کانسر پستان با مرحله تومور

سحر پوراقبالی<sup>۱</sup>، علیرضا منصف اصفهانی<sup>۲</sup>، محمد جعفری<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت 1394/03/05 تاریخ پذیرش 1394/05/9

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** این مطالعه جهت بررسی ارتباط بین سطح سرمی مارکرهای سرمی CA15-3، HER2-neu و CEA با مرحله TNM سرطان پستان انجام شده است.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه نمونه سرمی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان قبل از عمل جراحی از نظر مارکرهای سرمی ذکر شده با استفاده از روش الیزا مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس در مورد هر بیمار اسلایدهای هیستوپاتولوژی تهیه و با فن هماتوکسیلین-ائوزین رنگ شدند و از نظر اندازه تومور، نوع و درجه هیستوپاتولوژیک و درگیری غدد لنفاوی بررسی شدند. متاستاز تومور از طریق بررسی اسکن استخوان و سایر یافته‌های رادیولوژیک، بیوپسی مغز استخوان و سطح آکالن فسفاتاز سرم ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** سطح سرمی HER2-neu در ۱۶ درصد بیماران (۸ مورد)، CA15-3 در ۷۸ درصد (۳۹ مورد) و CEA در ۶۶ درصد (۳۳ مورد) مشاهده شد. در بررسی انجام شده بین سطح سرمی CA15-3، HER2-neu و CEA با مرحله بالینی تومور رابطه وجود داشت ( $p < 0.001$ ). در مورد درگیری غدد لنفاوی ارتباط خوبی بین درگیری غدد لنفاوی و سطح سرمی تومور مارکرها وجود داشت ( $p < 0.001$  در مورد CA15-3 و CEA و  $p = 0.007$  در مورد HER2-neu). همچنین سطح سرمی CA15-3 و CEA با اندازه تومور در ارتباط بود ( $p < 0.001$  در مورد CA15-3 و  $p = 0.004$  در مورد CEA) اما ارتباط معناداری بین سطح سرمی HER2-neu با اندازه تومور دیده نشد ( $p = 0.152$ ). در مورد درجه تومور ارتباط معناداری با سطح تومور مارکرها وجود داشت ( $p < 0.001$ ). ارتباطی بین نوع هیستوپاتولوژی تومور با سطح سرمی تومور مارکرها وجود نداشت ( $p = 0.397$ ،  $p = 0.118$  و  $p = 0.154$  به ترتیب در مورد CA15-3، HER2-neu و CEA).

**بحث:** سطح سرمی تومور مارکرهای CA15-3، HER2-neu و CEA می‌تواند به‌عنوان پیشگویی‌کننده مرحله بالینی تومور قبل از عمل جراحی استفاده شود.

**کلیدواژه‌ها:** سرطان پستان، مارکرهای سرمی، غدد لنفاوی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره ششم، ص 513-518، شهریور 1394

آدرس مکاتبه: همدان، میدان رسالت، بلوار شهید مطهری، بیمارستان بعثت، بخش پاتولوژی، تلفن تماس ۰۹۱۸۸۱۵۴۸۷۴، ۰۲۳-۰۸۱۳۲۶۴۰۰۲۱

Email: sahar\_pooregali@yahoo.com

### مقدمه

کرموزومی 14q21 و BRCA2 در جایگاه کرموزومی 13q12 است. یکی دیگر از این ژن‌ها که بخصوص در موارد تک‌گیر<sup>۴</sup> تومور نقش دارد ژن HER2-neu یا erb-B2 می‌باشد (۲). ژن HER2-neu روی کرموزوم 17q قرار دارد (۳) و یک پروتئین غشائی رسپتور تیروزین کیناز شبیه EGFR است و در سرطان‌های پستان، ریه، کولورکتال و تخمدان سطح آن افزایش می‌یابد.

سرطان پستان یکی از شایع‌ترین انواع بدخیمی‌ها می‌باشد و به‌جز تومورهای پوستی شایع‌ترین بدخیمی در زنان محسوب می‌شود (۱). سرطان پستان یک بیماری ناشی از جهش ژن محسوب می‌شود. چندین ژن در بروز موارد فامیلیال شناخته شده‌اند که شایع‌ترین آن‌ها ژن‌های سرکوبگر تومور BRCA1 در جایگاه

<sup>۱</sup> پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۴</sup> poradic

نوع درمان (به‌عنوان مثال اجتناب از درمان‌های پیچیده در بیماران مراحل انتهایی) استفاده کرد

### یافته‌ها

در بررسی انجام‌شده از ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان، ۴۸ مورد زن و ۲ مورد مرد و محدوده سنی بیماران ۳۴-۹۰ سال بود. از دیدگاه هیستوپاتولوژی ۹۲ درصد کارسینوماها از نوع داکتال، ۶ درصد از نوع لوبولار و ۲ درصد از نوع موسینوسوز نظر درجه‌بندی تومور ۲۲ درصد درجه I، ۴۲ درصد درجه II و ۲۶ درصد درجه III بودند.

بر اساس کرایتریاهای مرحله‌بندی، ۱۰ درصد بیماران (۵ مورد) در مرحله I، ۱۶ درصد (۸ مورد) مرحله IIa، ۴۶ درصد (۲۳ مورد) مرحله IIb، ۲۲ درصد (۱۱ مورد) مرحله IIIa، ۶ درصد (۳ مورد) مرحله IV بودند. افزایش سطح سرمی CA15-3 در ۷۸ درصد (۳۹ مورد)، CEA در ۶۶ درصد (۳۳ مورد) و HER2-neu در ۱۶ درصد (۸ مورد) بیماران دیده شد.

از نظر درگیری غدد لنفاوی از تومورهای بدون درگیری (۱۸ درصد) تا یک مورد با درگیری ۱۳ غده لنفاوی (۲ درصد) متغیر بود. در مورد درگیری غدد لنفاوی ارتباط خوبی بین تیتراهای سرمی این مارکرها و تعداد غدد لنفاوی درگیر وجود داشت ( $p < 0.001$ ) در مورد CA15-3 و CEA و  $p = 0.007$  در مورد HER2-neu (با استفاده از آزمون‌های آماری ارتباط معناداری بین اندازه تومور و سطح سرمی CA15-3 و CEA ( $p < 0.001$ ) اما مورد CA15-3 و  $p = 0.004$  در مورد CEA) وجود داشت؛ اما ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی HER2-neu با اندازه تومور وجود نداشت ( $P = 0.152$ ).

در بررسی ارتباط بین سطح سرمی HER2-neu و درجه تومور، ۱۰۰ درصد موارد در درجه ۳ بودند ( $p < 0.001$ )، همچنین ارتباط معناداری بین سطح سرمی CA15-3 و نیز سطح سرمی ( $p < 0.001$ ) CEA و درجه تومور وجود داشت.

در مورد ارتباط سطح سرمی تومور مارکرها با مرحله تومور ارتباط معناداری بین تیتراهای سرمی مثبت HER2-neu با مرحله بالینی وجود داشت بطوریکه ۵۰ درصد موارد (۴ مورد) در II مرحله، ۲۵ درصد در IIIa (۲ مورد) و ۲۵ درصد (۲ مورد) در IV مرحله بودند ( $p = 0.020$ ).

HER2-neu تقریباً در تمام تومورهای کومدو<sup>۱</sup> با درجه بالا و ۳۰-۲۰ درصد کارسینوماهای داکتال<sup>۲</sup> دیده می‌شود و در ارزیابی پاسخ به درمان با هرسپتین استفاده می‌شود (۴).

از دیدگاه هیستوپاتولوژی تومورهای مهاجم پستان به هشت زیرگروه اصلی تقسیم می‌شوند:

داکتال کارسینوم مهاجم<sup>۳</sup> (۷۰-۸۰ درصد)، لوبولار کارسینوم مهاجم<sup>۴</sup> (۵-۱۵ درصد)، توبولار کارسینوم<sup>۵</sup> (۴ درصد)، کریبریفرم کارسینوم<sup>۶</sup> (۱-۳ درصد)، موسینوس کارسینوم<sup>۷</sup> (۱ درصد)، میکروپاپیلاری، مدولاری و متاپلاستیک کارسینوم<sup>۸</sup> (۱-۲ درصد) (۵).

در طی دهه اخیر مارکرهای بیولوژیک کانسر پستان توجه پژوهشگران زیادی را به خود جلب کرده که بتوان به‌صورت منفرد یا ترکیبی در پیشگویی درجه هیستولوژی، رفتار تومور و میزان تهاجمی بودن آن، احتمال درگیری غدد لنفاوی استفاده کرد. شرط لازم برای اینکه بتوان مارکری را به‌عنوان تومور مارکر پذیرفت این است که باید برای تومور نسبتاً اختصاصی باشد، در افراد سالم وجود نداشته باشد و اندازه‌گیری آن آسان باشد (۶). از بین این مارکرها می‌توان به CEA, CA15-3, HER2-neu اشاره کرد.

CA15-3 در واقع مطرح‌کننده نوعی موسین تحت عنوان پلی مورفیک اپیتلیال موسین<sup>۹</sup> است که توسط ژن muc-۱ کد می‌شود و در سطح سلول‌های غددی تومورال در پستان مثبت بوده و به گردش خون رها می‌شود و در سرطان‌های پستان، کولون، ریه، تخمدان و پانکراس دیده می‌شود.

CEA یا Carcino embryonic antigen یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی بالاست که در بیماران با سرطان‌های پستان، ریه، کبد و پانکراس افزایش می‌یابد (۷).

از آنجا که در سرطان پستان اکثر فاکتورهای دخیل در پیش‌آگهی، بعد از جراحی و با بررسی‌های پاتولوژی تومور می‌باشد به همین دلیل در صورت یافتن ارتباط بین مرحله بالینی تومور و بیومارکرهای سرمی و با توجه به مقرون‌به‌صرفه، در دسترس و غیرتهاجمی بودن می‌توان از آن‌ها به‌عنوان فاکتورهای مستقل در پیشگویی رفتار تومور و میزان تهاجمی بودن آن‌ها و برنامه‌ریزی

<sup>1</sup> Comedo carcinoma

<sup>2</sup> Ductal carcinoma

<sup>3</sup> Invasive ductal carcinoma

<sup>4</sup> Invasive lobular carcinoma

<sup>5</sup> Tubular carcinoma

<sup>6</sup> Cribriform carcinoma

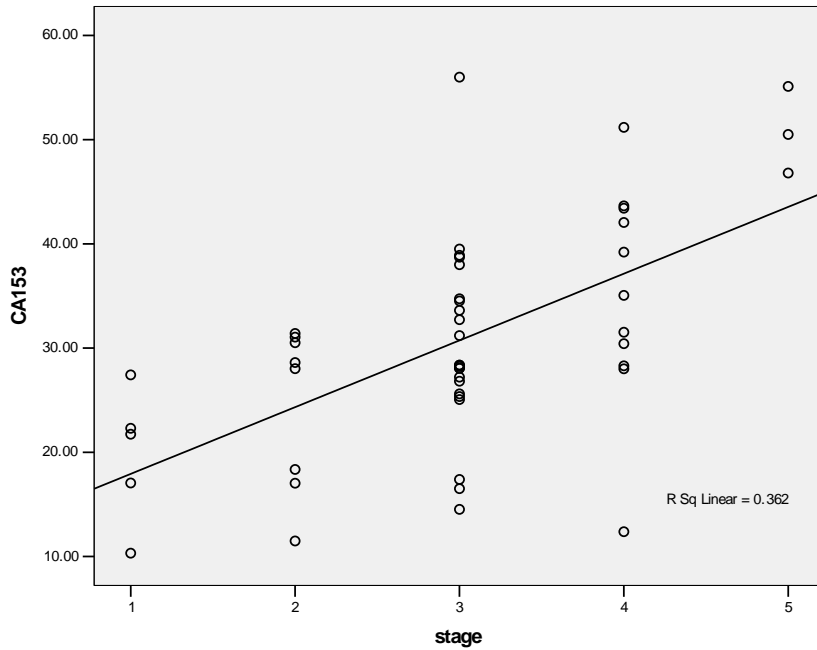
<sup>7</sup> Mucinous carcinoma

<sup>8</sup> Micropapillary, metaplastic, medullary carcinoma

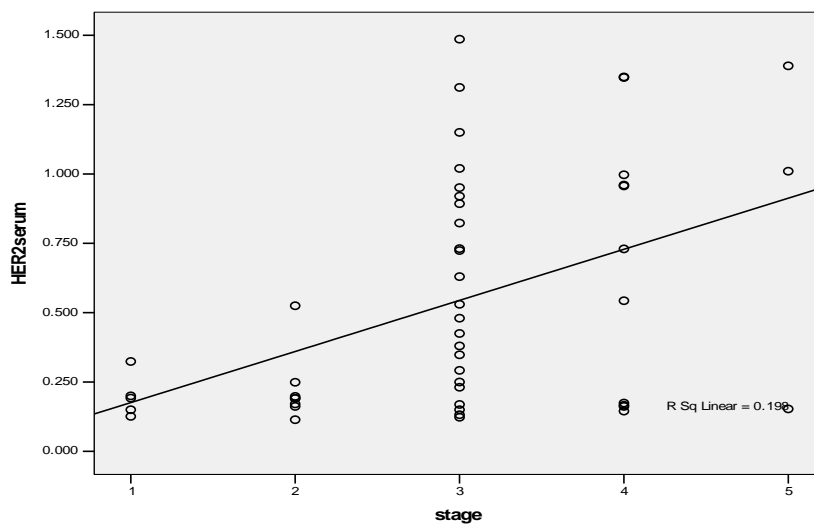
<sup>9</sup> Polymorphic epithelial mucin

**جدول (۱): توزیع فراوانی مرحله تومور با افزایش سطح تومور مارکرها**

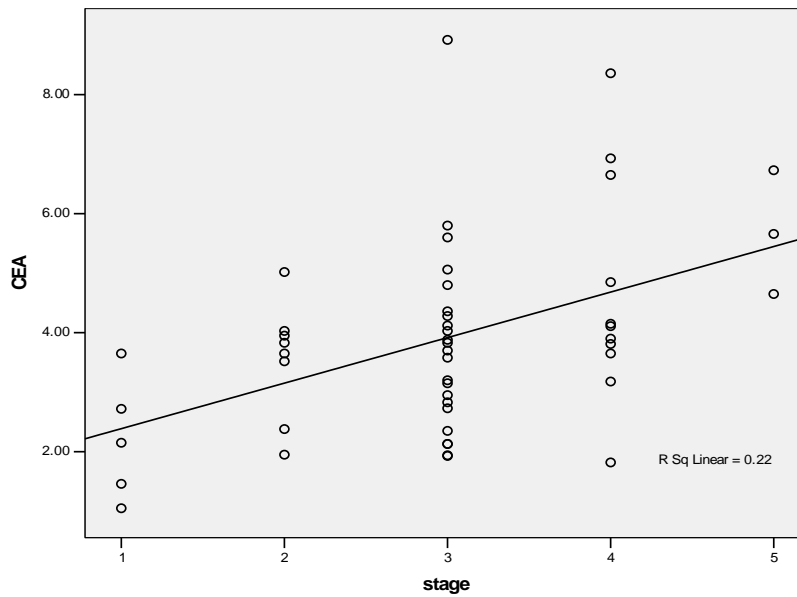
مرحله تومور	تعداد کل	درصد	افزایش سطح HER2-neu تعداد-درصد	افزایش سطح CA15-3 تعداد-درصد	افزایش سطح CEA تعداد-درصد
I	5	10	-	2.56	3.03
IIa	8	16	-	10.25	18.18
IIb	23	46	50	53.84	42.42
IIIa	11	22	25	25.64	27.27
IV	3	6	25	7.69	30.30



**نمودار (۱): رابطه سطح سرمی CA15-3 و مرحله تومور**



**نمودار (۲): رابطه HER2-neu سرمی با مرحله تومور**



نمودار (3): رابطه CEA سرمی و مرحله تومور

مثبت و نیز مطالعه دکتر Nervana Samy (۱۰) در مورد ارزش پروگنوستیک HER2-neu سرمی را تأیید می‌کند. همچنین در مطالعه ما ارتباط معناداری بین اندازه تومور و سطح سرمی مارکرهای CA15-3 و CEA وجود داشت (اما رابطه‌ای بین سطح سرمی HER2-neu و اندازه تومور وجود نداشت) ( $p=0/152$ ).

در مطالعه حاضر بین درجه تومور و این مارکرهای سرمی ارتباط معناداری وجود داشت. در مورد HER2-neu سرمی، سطوح سرمی مثبت با تیترا بالا فقط در تومورهای با درجه ۳ دیده شد؛ و در مورد مارکر بعدی افزایش تیترا با افزایش درجه تومور دیده می‌شود. که یافته‌های مطالعات قبلی توسط دکتر Nervana Samy و دکتر Michael J.doffy (۱۱) را تأیید می‌کند اما در مطالعاتی که توسط دکتر Bramwell VH (۱۲) انجام شد ارتباطی بین سطح سرمی HER2-neu و درجه تومور دیده نشد. در مورد ارتباط بین سطح سرمی این تومور مارکرها و وضعیت غدد لنفاوی ارتباط معناداری بین سطح سرمی این تومور مارکرها و درگیری غدد لنفاوی وجود داشت که مطالعه دکتر Martin-A و دکتر Goin M (۱۳) و دکتر Nervane samy را تأیید می‌کند.

همچنین ارتباط معناداری بین تیتراهای سرمی CA15-3 و (CEA  $p<0.001$ ) با مرحله بالینی تومور وجود داشت. در مورد ارتباط تومور مارکرها با نوع هیستولوژیک تومور ارتباط معناداری وجود نداشت ( $p=0.397$  در مورد HER2-neu،  $p=0.118$  در مورد CA15-3 و  $p=0.154$  در مورد CEA).

### بحث و نتیجه‌گیری

همان‌طور که گفته شد اکثر فاکتورهای پروگنوستیک سرطان پستان بر پایه یافته‌های هیستولوژی و بیولوژیک بوده که همگی نیازمند بافت تومور هستند. هدف از این مطالعه بررسی ارزش مارکرهای سرمی CA15-3 و CEA و HER2-neu برای پیش‌بینی مرحله تومور می‌باشد. در مطالعه انجام‌شده بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مهم‌ترین نتیجه این بود که ارتباط معناداری بین سطح سرمی مارکرهای HER2-neu CA15-3 و CEA با مرحله بالینی بیماران وجود داشت که مطالعات قبلی توسط دکتر Martin A (۸) و همکاران در مورد ارزش پروگنوستیک CA15-3 و CEA و نیز دکتر V.Lodvini (۹) در مورد مرحله بالینی و میزان بقا در بیماران با HER2-neu سرمی

### References:

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci Anthony S, Hauser Stephen L. Harrison's Principles of

Internal Medicine. Breast Cancer, Mc Graw; 2008. P. 563.

2. Kumar VK, Abbas A, Fausto N, Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Elsevier Saunders; 2010.P. 1077.
3. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Tests. Walters Klumers; 2007.P 1063-5.
4. Ackerman LV, Rosai J. Rosai And Ackerman's Surgical Pathology, Mosby; 2004. P.1819-1818-1825.
5. Schnit Stuartt J, Collins Laura C. Biopsy Interpretation Of The Breast; 2008.P. 249-88.
6. Bishop Michael L, Fody Edvard P, Schoeff Larry E. Clinical Chemistry, Techniques, Principals, Correlations. Walters Klumer; 2010.P. 640-7.
7. Mcpherson Richard A, Pincus Matthew R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory methods. Saunders; 2007.P. 1360-2.
8. Martin A, Corte MD, Alvarez AM, Rodriguez JC, Andicoechea A, Bongera M, et al. Prognostic value of pre-operative serum CA 15.3 levels in breast cancer. Anticancer Res 2006;26(5B):3965-71.
9. Ludovini V, Gori S, Colloza M, Pistola L. Evaluation of Serum HER2-neu Extracellular Domain in Early Breast Cancer Patients: Correlation with Clinicopathological Parameters and Survival. Oxford J Med, Annual Oncol 2007;8 83-90.
10. Samy N, Ragab HM, Maksoud NA El, Shaalan M. Prognostic significance of serum Her2/neu, BCL2, CA15-3 and CEA in breast cancer patients: a short follow-up. Cancer Biomark 2010;6(2):63-72.
11. Duffy MJ. Serum tumor markers in breast cancer: are they of clinical value? Clinical chemistry 2006;52(3):345-51.
12. Bramwell VH, Doig GS, Tuck AB, Wilson SM, Tonkin KS, Tomiak A, et al. Changes over time of extracellular domain of HER2 (ECD/HER2) serum levels have prognostic value in metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2009;114(3):503-11.
13. Gion M, Mione R, Leon AE, Dittadi R. Comparison of the diagnostic accuracy of CA27.29 and CA15.3 in primary breast cancer. Clin Chem 1999;45(5):630-7.

## CORRELATION OF SERUM HER2-NEU, CA15-3 AND CEA IN BREAST CANCER PATIENTS AND TNM STAGING

Sahar Pouregbali<sup>1\*</sup>, Alireza Monsef Esfahani<sup>2</sup>, Mohammad Jafari<sup>3</sup>

Received: 26 May, 2015; Accepted: 31 Jul, 2015

### Abstract

**Background & Aims:** This study aimed to explore the correlation of serum level of HER2-neu, CA 15-3, and CEA with TNM staging for breast cancer

**Material & Methods:** In this study serum samples of 50 patients with breast cancer were assessed with ELISA method for level of HER2-neu, CA15-3 and CEA preoperatively. After operation histopathologic specimens stained with Hematoxylin and Eosin were evaluated for tumor size, histopathologic subtype, grade and lymph node involvement. Tumor stage was determined according to bone scan, radiologic findings, bone marrow biopsy, and serum alkaline phosphatase. Then the correlation of tumor stage and serum level of markers was analyzed.

**Results:** Serum HER2-neu in 16% (8 cases), CA15-3 in 78% (39 cases) and CEA in 66% (33cases) were detected. Serum level of HER2-neu, CA15-3 and CEA was correlated with the clinical stage of the tumor ( $p < 0.001$ ). There was a correlation between serum level of tumor markers and lymph node involvement ( $p < 0.001$  for CA15-3 and CEA and  $P = 0.007$  for HER2-neu). Serum level of CA15-3 and CEA were correlated with tumor size ( $p < 0.001$  and  $p = 0.004$  respectively) but there was no correlation with HER2\_neu ( $p < 0.15$ ). There was a correlation between histologic grade and tumor markers level ( $p < 0.001$ ). There was no correlation between serum markers and histologic subtype ( $p = 0.397$ ,  $p = 0.118$  and  $p = 0.154$  for HER2-neu, CA15-3 and CEA respectively).

**Conclusion:** Serum levels of HER2-neu, CA15-3 and CEA can be used as preoperative predictive factors for tumor stage.

**Keywords:** Cancer Patients, Serum markers, lymph node

**Address:** Department of Pathology, Besat Hospital, Hamedan, Iran

**Tel:** +98 9188154874

**Email:** sahar\_pooregbali@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2015; 26(6): 518 ISSN: 1027-3727

<sup>1</sup> Pathologist, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran