

## מיקומו של הסמן השatty-3 CA15-3 באיבחון מוקדם של סרטן השד וסקירת הסמנים השattyים העדרכניים במחלה

**יצחק חזמן<sup>1</sup>, איתן שילוני<sup>2</sup>, יצחק ליפשיץ<sup>1</sup>, אונן שושני<sup>1</sup>, דב ספור<sup>1</sup>, יוסף הוניגמן<sup>3</sup>, נלי לבני<sup>1</sup>, יואב שרמן<sup>2</sup>**  
**אורות פפו<sup>1</sup>, אריה חורטס<sup>1</sup> ודיויאן ברק<sup>1</sup>**

**מוה' ליכטנשטיין, פטולובסקי ואוקולוגניה, ירושה, עין כרם, ירושלים; מוח' לאונקולוגיה, בית ח' המרכז בעמק, עופלה**

שכיחה יותר בקרב נשים שמצוzn מאירופה ואמריקה מאשר בקרב נשים שמצוzn מאסיה ואפריקה. במדינות ישראל מأובדן כ-1,000 חולות חרשות מדי שנה. שיעור ההחלה מהמחלה בישראל מגע' ל-1% מקרי מותם לכל 100,000 נפש בשנה. התפשטה המקובלת היא, שככל הסרטן החדש מואבחן בשלב מוקדם יותר, נדל הסיכוי להאריך חי' התחלתה. כל אמצעי שיביא לאיבחון מוקדם יותר אמור להפחית את החחלואה במהלך והחלה. יש לשאוף לאבחן את המחלה בשלביה הראשוניים בכל האמצעים העומדים לרשותנו. מן הזרק לעודד כל אשה לעורנות עז' עד רכיבת בוקה עצמית, בדיקה גופנית רציפה עז' וופא מיזומן וביצוע מטוגרפיה עפ' פרטיכלים קיימים. לאחרונה צין במספר מחקרים, שטיקקה המונית בעורות מטוגרפיה, מצמצמת את ההחלה מ-50% ל-20%. הזרקה לאיבחון מוקדם.

ניתן לאוצר גושים בגודל וחוזה מ-0.5 ס"מ בצלום המטוגרפיה (קרובה לי' 10<sup>3</sup> תאים סרטניים). לפיכך גוש זה ומן הקפלת ממזע של 100 ימים, החל בגודלו כ-6 שנים קודם לכך. צין אמצעי עוזר נוספים, כגון: טרנסאלומנטיציה, על-שם של השד, ואמצעים אחרים לטיפים בשלבי פיתוח, כמו: סרקה מהשביות וכן הדמיית תודזה מגנטית (MRI).

בוגס' לאמצעים אלה, החל בשנים האחרונות להשתמש בסוגים שאזויים (circulating markers). סוגים אלה מוגדרים כחומרים המזוהים בפלטמה או בסיסוב האנושי, והמספקים הבחנה כמותית או איכותית בין חולים במחלות מסוימות ובין בריאות. המטריה הייתה להציג סמן שאתי וגיש וסגול, אשר היה במתאים טובי עם גודל השatty, מידת הפיזור הגורומי והתגובה לטיפול.

בסוגים שאזויים יכולים לשמש חומרים שונים המאפיינים בשאות, כגון: אנטיגנים, אנזימים, הורומונם, או מטabolicיטים הסוגולים לשatty. מסוגים שאזויים אידיאליים אנו מצפים שייהיו בעלי ייחודיות ורגישות גבוההות ביותר. הייחודיות צריכה להיות לשatty, להבדיל מרקיימה בריאה, וכן ייחודיות לטוג מסויים של השatty. כמו כן, אנו מצפים, שהרגישות תהיה גבוהה להתקבנה לדינמיות של השatty, דהיינו, להשתנות השatty או להתקבנה של גוררות, הרבה לפני הופעתן. אלומ, צין שסוגים אלה (ככל האמצעים הדיאגנוטיים הקימיים) אינם אידיאליים, הרי שהסוגיות והרגישות שלהם אינן מוחלטות. لكن עם התקדמות שיטות ייצור האנטיגנים והגונזינים החדישתיים, קיימן הפוטש מתמיד אחר

סוגים בעלי ספציפיות ורגישות גבוהות. ככל שנitin להציג לאחורה, דוחה לראשונה, כי לסמן השatty MSA (mammary antigen) (serum antigen) היה רגישות טובה יותר בהשוואה למטוגרפיה (לעומת 54%) באיבחון מאיירויות ב��וצת נשים עם גוש כבד. הייחודיות של השatty של הפטן הייתה 82% בהשוואה ל-88% במטוגרפיה.

3 CA15-3 הוא סמן שאתי בעל סגולות רבה לתאים ממלאים שמיוצרים בסרטן השatty. בשיטים האחוריונות הואועל בניתוח ובתגובה לטיפוליים קליניים, באיתור מוקדם של פירוי גורומי ולפעמיים תסמיים וסימנים קליניים, וכן באיתור הישנות מקומית. עד עתה אין דוחות על כך, כי הואועל באיבחון מוקדם של סרטן השatty (1-4).

לן תואר חוליה שבאה שימושה CA15-3 כעדות נוספת נסוך באיבחון מוקדם של המחלה, למרות שהבקרה הפסיכילית הינה ללא מימצא וההמגנופתיה הריאוונה פרושה בחקינה. לראשונה, למשוב ידיעתו, מוצגת בספרות בישראל ציעת CA15-3 בדיקת קריינומה של השatty.

### מפורטות החולה:

אשה בת 51 ש' + 3 נברקה בגלגול כאבים בשני השדיים, במיוזה בשמאלי. לא הייתה הורות מהטמות. נברקה אי אפשר היה למשש גושים וכן לא הייתה הנדרלה של קשח הלימפה בברוחה השמי. היא נשלחה למטרופתיה לצורך סרקה בגלגול גליה, וזה פורשה כתקינה. כ-8 חודשים לאחר סרקה שוכן בגלגול אותן גבולה, צין שובל לא הוועלה בברוקה. התזואה היהת 63.5 קילוגרם/מטר (בגבול עליון של הנורמה: 30-35 קילוגרם/מטר). וככה תזואה גבולה זו, נשלחה למטרופתיה חזרה ובמצאה שתאי בדולל 1.5 סמ' מרכיע פגמי החתון של שד ימין. תחת מטוגרפיה בדגע מיקום עז' מוחם לאחור מכון כירית גוש נורא נגרה בשלטומה עם שלדים חופשיים מטהי סרפן. נחרחו 30 קשי' לימפה מכירית-הישייני, שהיו ווופשיים מטהי סרפן.

### בזיהוי טיקו-טוקופיות

1. תמתה אופיינית של קריינומה מודולרית של השatty. בהזקף המוקר נמצאו קבועות של תא קריינומה חרודנית ממקור הצינורית (המטאוקסיליק-אקרוני, נס' 90x) (רו' תמונה מס' 1).

2. ב庆幸ה CA15-3 בשיטת האיטומופראוקסידיזציה על חתכים שעבו קיבוש כטודאלין. ניתן לראות, שה庆幸ה היהת גבוהה וחזקת ציטופלטמה של דוב האיסים הממאירים עם הדרשה בחלק המרכזוני של התא ובציטופלטמה. תא השatty שחדרו בין תא השוטן דוראן צבעה חום-צהוב כפוייה (רו' תמונה מס' 2 – הנגדה × 400).

### דילוי:

סרטן השatty הוא הסרטן השכיח ביותר בקרב נשים. אשה אחת מתוך 11 נשים חוליה במהלך שלב כלשהו בחיה. סרטן השatty הוא הסיכה העיקרית לחמות נשים בגאות 44-65 שנים, נמצאו בין שלוש הסיכות העיקריות לחמות נשים עד גיל 65. סרטן השatty מהוות 27% מכלול מחלות סרטן אצל נשים. עם השגים מסתמנת עלייה בשכיחות סרטן השatty בישראל ובעולם. המחלה

הסוגים השאותים הידועים כיום לסרטן שד לקיכעה בסיסו הם: גליקופרוטאין רומי וירין, המוחות צי' נוגניטם חורי-שכביים במחדר הדם [6]

טיפות טוחנית	אנטיגן	טסט חורי-שכבי	טסט מולקולרי	טסט חורי-שכבי	טסט מולקולרי
	של האנטיגן				
כן	450 – 300	IRMA	115D8/DF3	CA15-3	
כן	512 – 400	IRMA	BC4E549	CA549	
כן	450 – 350	EIA	b12	MCA	
לא	320 – 280	IRMA	2G1 HMFG	2G1 HMFG	
לא	משקל מולקולרי גבוה	EIA	F36/22	DCA	
לא	400 – 300	EIA	DF3	DF3	
לא	450 – 300	IRMA	115D8	MAM-6	
לא	300,000 מיל'	EIA	3E1.2	MSA	
לא	משקל מולקולרי גבוה	IRMA	W1	W1	
לא	450 – 350	IRMA	MA6/MA9	EMA	

EIA = enzyme immunoassay.

IRMA = immunoradiometric assay.

NA = not available.

לא ניתן לבצע את הבדיקה.

(4) איבחון ביחס האבחנה בחולים עם גושים השורדים; סידיקת אוכלוסיה שבຕיכון בגובה.

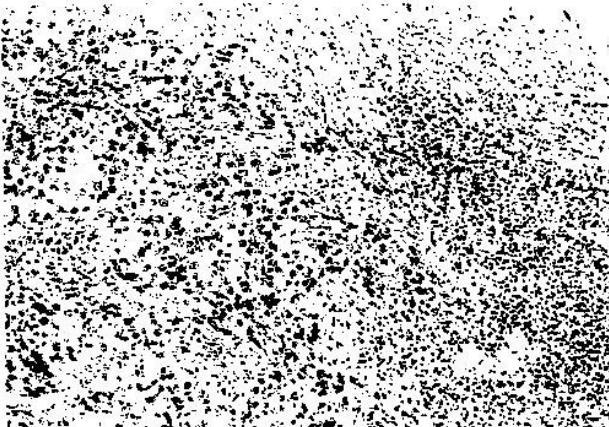
במציאות הסוגים השאותים הקיימים חיים אינם אידיאליים. הסגולית והודגשות שלן אין מוחלטת. אבל ניתן לציין, כי פיתוח שיטת הנוגדים החורי-שכביים [6] הביאה למונפה חרסה בפיתוח סוגים שונים ייצ'ור ערוצות ממחדרות המבוססת על EIA — enzyme immunoassay; RIA — radioimmunoassay או IRMA — immunoradiometric assay assay מוסכם ומתקבל שטטנים שאחאים ממשמשים למעקב אחר הישנות המחלה וכטנירקוטזיה לעילות הטיפול במחלת. לעומת זאת, השמרות בסוגים לאיבחון מוקדם של שאותות עדין אין ברור [7].

הסבירות לכך הן:

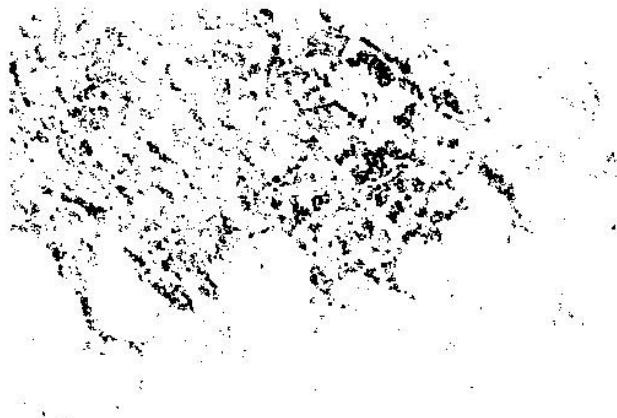
וימת הסוגים עולג, ככל שగורלה השאתה הממואירה. בשלבים התחלתיים של המחלת ריבובי הסוגים נמכרים יותר. ורק אצל חלק קטן מהחלות ויכוח הסוגים נגובה מעלה נקודת החיתוך של הנורמה. קביעה זו החיתוך בין "עוכבים נירומלטיים" לבין ערוכים הירוקים גורמים, נעשית על ידי וושוואת הערכם בין קבוצות של "בריאים" לבן חולמים במחלת מתקרמת.

כמו כן הסמן השstoiי רגיש במדידה פחוצה לרמה נמוכה של חלבון המופרש משאות קטנה. גורם חשוב באבחון מוקדם הוא ה-"value positive predictive". המסתמך על פועל נקודת החיתוך. ככל שטטנים את נקודת החיתוך, הריגשות עולה.

כל האמור לעיל ברור אפוא, שימוש בסוגים שאחאים ככלי ייחיך לאיבחון מוקדם של סרטן אינו מומלץ, אבל בתוספת לאמצעים המקבילים, כגון, בדיקת שד יינתי ע"י נידור ומכוניפה, הסוגים השאותים הם יעילים ובכדיים להיות לעורם. יערעאל-בן, חшибותם עולה בקבוצות שבຕיכון גובה. בשניים בקבוצות אלה כדי לעורן בדיקות tumor markers כמו כן שה- "positive predictive value" יהיה גבוה [8].



תמונה מס' 1: תמונה אופיינית של קרצינומה מוחדרת של השה.



תמונה מס' 2: צביעת תא שאות שחוורן אלBIN תאי יהלום.

מייצאים אלה מושגים מאד, אך הם ראשונים מאד ומצריכים מחקרים קליניים מבוקרים נוספים [5].

כמו כן, ישנו מספר סמנטים, שהוצעו בכינוס ה-8 לסמינרים 8th International Conference on Human Tumor Markers Joint Conference — 2nd International Conference of Mediterranean on Tumor Markers in Oncology (MESTMO) שנערך ב-Nice שבצרפת בין התאריכים 16 – 19 בנובמבר 1991. הסוגים הם: CA M26, CA M29 ואונוגנוטים ספציפיים הנמצאים כולם בשלבים של נסויים קליניים, אשר בחלקם מכתירים מאד.

הפטנציאל הקליני בשימוש בסוגים שאחאים

(1) מעקב אחר התפתחות המחלת והתגובה לטיפול.

(2) יstor no evidence of disease: ניטור בהישנות המחלת בחולות שחן בקבוצת ה-NED (no evidence of disease).

(3) פרוגנוזה: קביעה פרוגנוזה בחולות, שאותה לאחרונה בחולות סרטן חדש, לפני שלב המחלת; ניכוי התגובה לטיפול בחולות במחלת גורחת.



- l'adulte normal. CR Acad Sci (Paris), 1966, 263: 1543.
11. Turner M, Carcinoembryonic antigen. JAMA, 1975, 231: 756.
  12. Vider M & al, Carcinoembryonic antigen monitoring and the management of radiotherapeutic and chemotherapeutic patients. AJR, 1975, 124: 630.
  13. Zimmermann W, Friedrich R, Friedrich G & al, Characterization of messenger RNA specific for carcinoembryonic antigen. Ann NY Acad Sci, 1983, 417: 21.
  14. von Kleist S, Chavanel G & Burtin P, Identification of an antigen from human tissue that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, 69: 2492.
  15. Neumaier M, Zimmerman W, Shively L & al, Characterization of a cDNA clone for the nonspecific cross-reacting antigen (NCA) and a comparison of NCA and carcinoembryonic antigen. J Biol Chem, 1988, 263: 3202.
  16. Hinoda Y, Neumaier M, Hefia SA & al, Molecular cloning of a cDNA coding biliary glycoprotein: primary structure of a glycoprotein immunologically cross-reactive with carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 6959, correction Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86: 1668.
  17. Thompson JA, Mauch EM, Chen FS & al, Analysis of the size of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family: isolation and sequencing of N-terminal domain exons. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 158: 996.
  18. Bohn H, Isolierung und Charakterisierung des schwangerschaftsspezifischen beta 1-Glykoproteins. Blut, 1972, 24: 292.
  19. Tatarinov YS & Masyukevich VN, Immunological identification of ne-1-globulin in the blood serum of pregnant women. Bull Exp Biol Med, 1987, 69: 66 (Rus).
  20. Zimmerman W, Weis M & Thompson JA, cDNA cloning demonstrates the expression of pregnancy-specific glycoprotein genes, a subgroup of the carcinoembryonic antigen gene family, in fetal liver. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 163: 1197.
  21. Zimmerman W, Weber B, Ortlieb B & al, Chromosomal localization of the carcinoembryonic antigen gene family and differential expression in various tumors. Cancer Res, 1988, 48: 2550.
  22. Rument F, Zimmerman W & Thompson JA, Intra- and inter-species analyses of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family reveal independent evolution in primates and rodents. J Mol Evol, 1989, 29: 126.
  23. Thompson JA, Barnett S, Berling B & al, Structure, expression and evolution of the human and rat carcinoembryonic antigen (CEA) gene families. In: Yachi AM, Shively JE eds. The carcinoembryonic antigen gene family. Amsterdam, Elsevier, 1989, 65–74.
  24. Barnett T & Zimmerman W, Proposed nomenclature for the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family. Tumor Biol, 1990, 11: 59.
  25. Fujii LC, Schrocksnadel H, Dworzak E & al, Using a panel of tumor markers in the follow up of breast carcinoma patients. J Tumor Marker Oncol, 1987, 2: 177.
  26. Caffier H & Brandau H, Serum tumor markers in metastatic breast cancer and course of disease. Cancer Detect Prev, 1983, 6: 451.
  27. Gion M, Mione R, Dittadi R & al, Carcinoembryonic antigen, ferritin, tissue polypeptide antigen, and CA 15-3 in breast cancer: relationship between carcinoma and normal breast tissue. Int J Biol Markers, 1986, 1: 33.
  28. Bjorklund V & Bjorklund B, Differential immunocytochemical localization of tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer. Cancer Detect Prev, 1983, 6: 193.
  29. Hilker J, Kroesen V, Bonfrer JMG & al, A sandwich-radioimmunoassay for a new antigen (MAM-6) present in the sera of patients with metastasized carcinomas. In: Protides of the Biological Fluids. Ed H. Peeters. Pergamon Press Oxford, 1985.
  30. Stahli C, Takacs B, Miggiano V, & al, Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. Experientia 1985, 41: 1377.
  31. Tobias R, Rothwell C, Wagner J & al, Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of monoclonal defined breast tumor associated antigen 115 D8/DF 3 (abstract). Clin Chem, 1985, 31: 986.
  32. Schlom J, Greiner J, Horan Hand P & al, Monoclonal antibodies to breast cancer-associated antigens as potential reagents in the management of breast cancer. Cancer, 1984, 54: 2777.
  33. Schlom J, Colcher D, Horan Hand P & al, Monoclonal antibodies reactive with breast tumor associated antigens. Adv Cancer Res, 1985, 43: 143.
  34. Thirion B & al, Results of a multicentric study with CA 15-3 new tumour marker for breast cancer. Breast diseases. IVth International Congress on senology. Paris, France, 1986.
  35. Klinische Relevanz neuer monoklonaler Symposien über Tumormarker. Ed. H. Greten und R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 1986.
  36. New Tumor Markers and their Monoclonal Antibodies, 4th Symposium on Tumor Markers, Hamburg. Ed R Klapdor, Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 1987.
  37. Barak Y, Carlin D, Sulkes A & al, CA15-3 serum levels in breast cancer and other malignancies. Correlation with clinical course. Isr J Med Sci, 1988, 24: 623.
  38. Stahli C, Takacs B, Miggiano V, & al, Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. Experientia, 1985, 41: 1377.
  39. Eskelinen M, Tikanoja S & Collan Y, Efficient test for cancer antigen in serum after excision of breast tumor. Anticancer Res, 1989, 9: 437.
  40. Biegelmayer C, Szepesi T & Neunteufel W, Follow-up of metastatic breast cancer patients with a mucin-like carcinoma-associated antigen: comparison to Ca 15-3 and carcinoembryonic antigen. Cancer Letters, 1988, 42: 199.
  41. Biegelmayer C, Szepesi T, Neunteufel W & al, MCA a monoclonal antibody-defined breast-tumor-associated antigen and its relation to CA 15.3. Tumor Biol, 1989, 10: 232.
  42. Novakovic S, Krosi G & Plesnicar S, Mucin-like carcinoma associated antigen in patients with breast carcinoma. Tumor Diagnostic Ther, 1989, 10: 136.
  43. Cooper EH, Forbes MA & Hancock AK, An evaluation of mucin-like carcinoma associated antigen in breast cancer. Br J Cancer, 1989, 59: 797.
  44. Bhargava AK, Nemoto T, Ferrig S & al, Serum levels of cancer-associated antigen CA549 in patients with advanced breast cancer. J Tumor Marker Oncol, 1989, 4: 283.
  45. Beveridge RA, Chan DW, Bruzek D & al, A new biomarker in monitoring breast cancer: CA 549. J Cl Onc, 1988, 6: 1815.
  46. Chan DW, Beveridge RA, Bruzek D & al, Monitoring breast cancer with CA 549. Clin Chem, 34: 2000, 1988.
  47. Berggard I & Bearn AG, Isolation and properties of low molecular

- I'adulte normal. CR Acad Sci (Paris), 1966, 263: 1543.
11. Turner M, Carcinoembryonic antigen. JAMA, 1975, 231: 756.
  12. Vider M & al, Carcinoembryonic antigen monitoring and the management of radiotherapeutic and chemotherapeutic patients. AJR, 1975, 124: 630.
  13. Zimmermann W, Friedrich R, Friedrich G & al, Characterization of messenger RNA specific for carcinoembryonic antigen. Ann NY Acad Sci, 1983, 417: 21.
  14. von Kleist S, Chavanel G & Burin P, Identification of an antigen from human tissue that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, 69: 2492.
  15. Neumaier M, Zimmerman W, Shively L & al, Characterization of a cDNA clone for the nonspecific cross-reacting antigen (NCA) and a comparison of NCA and carcinoembryonic antigen. J Biol Chem, 1988, 263: 3202.
  16. Hinoda Y, Neumaier M, Hefla SA & al, Molecular cloning of a cDNA coding biliary glycoprotein: primary structure of a glycoprotein immunologically cross-reactive with carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 6959, correction Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86: 1668.
  17. Thompson JA, Mauch EM, Chen FS & al, Analysis of the size of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family: isolation and sequencing of N-terminal domain exons. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 158: 996.
  18. Bohn H, Isolierung und Charakterisierung des schwangerschaftsspezifischen beta 1-Glykoproteins. Blut, 1972, 24: 292.
  19. Tatarinov YS & Masyukovich VN, Immunological identification of ne-1-globulin in the blood serum of pregnant women. Bull Exp Biol Med, 1987, 69: 66 (Rus).
  20. Zimmerman W, Weis M & Thompson JA, cDNA cloning demonstrates the expression of pregnancy-specific glycoprotein genes, a subgroup of the carcinoembryonic antigen gene family, in fetal liver. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 163: 1197.
  21. Zimmerman W, Weber B, Ortlieb B & al, Chromosomal localization of the carcinoembryonic antigen gene family and differential expression in various tumors. Cancer Res, 1988, 48: 2550.
  22. Rudent F, Zimmerman W & Thompson JA, Intra- and interspecies analyses of the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family reveal independent evolution in primates and rodents. J Mol Evol, 1989, 29: 126.
  23. Thompson JA, Barnert S, Berling B & al, Structure, expression and evolution of the human and rat carcinoembryonic antigen (CEA) gene families. In: Yachi AM, Shively JE eds. The carcinoembryonic antigen gene family. Amsterdam, Elsevier, 1989, 65-74.
  24. Barnett T & Zimmerman W, Proposed nomenclature for the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family. Tumor Biol, 1990, 11: 59.
  25. Futh LC, Schrocksnadel H, Dworzak E & al, Using a panel of tumor markers in the follow up of breast carcinoma patients. J Tumor Marker Oncol, 1987, 2: 177.
  26. Caffier H & Brandau H, Serum tumor markers in metastatic breast cancer and course of disease. Cancer Detect Prev, 1983, 6: 451.
  27. Gion M, Mione R, Distadi R & al, Carcinoembryonic antigen, ferritin, tissue polypeptide antigen, and CA 15-3 in breast cancer: relationship between carcinoma and normal breast tissue. Int J Biol Markers, 1986, 1: 33.
  28. Bjorklund V & Bjorklund B, Differential immunocytochemical localization of tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer. Cancer Detect Prev, 1983, 6: 193.
  29. Hilken J, Kroesen V, Bonfrer JMG & al, A sandwich-radioimmunoassay for a new antigen (MAM-6) present in the sera of patients with metastasized carcinomas. In: Protides of the Biological Fluids. Ed H. Peeters. Pergamon Press Oxford, 1985.
  30. Stahli C, Takacs B, Miggiano V & al, Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. Experientia 1985, 41: 1377.
  31. Tobias R, Rothwell C, Wagner J & al, Development and evaluation of a radioimmunoassay for the detection of a monoclonal defined breast tumor associated antigen 115 D8/DF 3 (abstract). Clin Chem, 1985, 31: 986.
  32. Schlom J, Greiner J, Horan Hand P & al, Monoclonal antibodies to breast cancer-associated antigens as potential reagents in the management of breast cancer. Cancer, 1984, 54: 2777.
  33. Schlom J, Colcher D, Horan Hand P & al, Monoclonal antibodies reactive with breast tumor associated antigens. Adv Cancer Res, 1985, 43: 143.
  34. Thirion B & al, Results of a multicentric study with CA 15-3 new tumour marker for breast cancer. Breast diseases. IVth International Congress on senology. Paris, France, 1986.
  35. Klinische Relevanz neuer monoklonaler Symposien über Tumormarker. Ed. H. Greten und R. Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 1986.
  36. New Tumor Markers and their Monoclonal Antibodies, 4th Symposium on Tumor Markers, Hamburg. Ed R Klapdor. Georg Thieme Verlag, Stuttgart — New York, 1987.
  37. Barak V, Carlin D, Sulkes A & al, CA15-3 serum levels in breast cancer and other malignancies. Correlation with clinical course. Isr J Med Sci, 1988, 24: 623.
  38. Stahli C, Takacs B, Miggiano V & al, Monoclonal antibodies against antigens on breast cancer cells. Experientia, 1985, 41: 1377.
  39. Ekelinen M, Tikanjalo S & Collan Y, Efficient test for cancer antigen in serum after excision of breast tumor. Anticancer Res, 1989, 9: 437.
  40. Biegelmayer C, Szepesi T & Neunteufel W, Follow-up of metastatic breast cancer patients with a mucin-like carcinoma-associated antigen: comparison to Ca 15-3 and carcinoembryonic antigen. Cancer Letters, 1988, 42: 199.
  41. Biegelmayer C, Szepesi T, Neunteufel W & al, MCA a monoclonal antibody-defined breast-tumor-associated antigen and its relation to CA 15-3. Tumor Biol, 1989, 10: 232.
  42. Novakovic S, Krosi G & Plesnicar S, Mucin-like carcinoma associated antigen in patients with breast carcinoma. Tumor Diagnostic Ther, 1989, 10: 136.
  43. Cooper EH, Forbes MA & Hancock AK, An evaluation of mucin-like carcinoma associated antigen in breast cancer. Br J Cancer, 1989, 59: 797.
  44. Bhargava AK, Nemoto T, Ferng S & al, Serum levels of cancer-associated antigen CA549 in patients with advanced breast cancer. J Tumor Marker Oncol, 1989, 4: 283.
  45. Beveridge RA, Chan DW, Bruzek D & al, A new biomarker in monitoring breast cancer: CA 549. J Cl Onc, 1988, 6: 1815.
  46. Chan DW, Beveridge RA, Bruzek D & al, Monitoring breast cancer with CA 549. Clin Chem, 34: 2000, 1988.
  47. Berggard I & Bearn AG, Isolation and properties of low molecular

- weight  $\beta_2$  globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem*, 1968, 242: 4095.
48. Schattner A.  $\beta_2$ -m levels autoimmune diseases and interferon. *Arthritis*, 1984, 27: 358.
  49. Child JA & Kushwaha MRS. Serum  $\beta_2$  microglobulin in lymphoproliferative and myeloproliferative diseases. *Hematol Oncol*, 1984, 2: 391.
  50. Hagberg H, Killander H & Simonsson B. Serum  $\beta_2$  microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer*, 1983, 51: 2220.
  51. DiGiovanni S, Valentini IG, Carducci P & al.  $\beta_2$  microglobulin is a reliable tumor marker in CLL. *Acta Haematol*, 1989, 81: 181.
  52. Cooper EH.  $\beta_2$  microglobulin in haematological malignancy. *Tumor Marker Update*, 1990, 2: 3.
  53. Papaioannou D, Geggie P & Klassen J. Study of serum  $\beta_2$  — microglobulin levels in breast cancer patients. *Clin Chem Acta*, 1979, 99: 37.
  54. Alred DC, Bustamante MA, Daniel CO & al. Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas. *Arch Surg*, 1990, 125: 107.
  55. Chevallier B, Mosseri V, Dauze JP & al. A prognostic score in histological node negative breast cancer. *Br J Cancer*, 1990, 61: 436.
  56. Williams MR, Turkes A, Pearson D & al. Serum ferritin as a marker of therapeutic response in stage III and IV breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 1990, 16: 22.
  57. Duffy MJ, Reilly D, O'Sullivan C & al. Urokinase plasminogen activator and prognosis in breast cancer (letter). *Lancet*, 1990, 335(8681): 108.
  58. Harris AL, Nicholson S, Richard JRC & al. Epidermal growth factor receptors in human breast cancer. *Cancer Res*, 1989, 49: 2207.
  59. Wright C, Angus B, Nicholson S & al. Expression of c-erb B-2 Oncoprotein: a Prognostic Indicator in Human Breast Cancer. *Cancer Res*, 1989, 49: 2087.
  60. Dykins R, Corbett IP, Henry JA & al. Long term survival in breast cancer related to over expression of the c-erb-B-2 oncoprotein: an immunohistochemical study using monoclonal NCL-CB11. *J Pathol*, 1991, 163: 105.
  61. Anbazhagan R, Gelber RD, Bettelheim & al. Association of c-erb B-2 expression and S phase fraction in the prognosis of node positive breast cancer. *Ann Oncol*, 1991, 2: 47.
  62. Querzoli Y, Marchetti E, Fabris G & al. Immunohistochemical expression of c-erb-B-2 in human breast cancer by monoclonal Ab: correlation with lymph node and ER status. *Tumor*, 1990, 76: 461.
  63. Freiss G, Vignon F & Rochefort H. Characterization and properties of two monoclonal antibodies specific for the Mr 52,000 precursor of Cathepsin D in human breast cancer cells. *Cancer Res*, 1988, 48: 3709.
  64. Maudelonde T, Khalaf S, Garcia M & al. Immunoenzymatic assay of Mr 52,000 Cathepsin D in 182 breast cancer cytosols: low correlation with other prognostic parameters. *Cancer Res*, 1988, 48: 426.
  65. Henry JA, McCarthy AL, Angus B & al. Prognostic significance of the estrogen-regulated protein, Cathepsin D, in breast cancer: an immunohistochemical study. *Cancer*, 1990, 65: 256.
  66. Tandon AK, Clark GN, Charnness GG & al. Cathepsin D and prognosis in breast cancer. *N Engl J Med*, 1990, 322: 297.

## חבלה קהה בטחול עם דימום, המתקנה הפרעה מיאלופוליפרטיבית

נתע שפק, גבי גברץ' וישראל פראל,

מחל' לודואה פנימית ח' ומכון לחסמי ח' האוניברסיטה וולפסון, חולון

יממה טום אישפוזן. בבדיקה בשעת התקבלותו נראה אנטכט, מושע, חום עד 39 מ'צ, רופק 84 לדקה, לחץ רם 160/90 מ'מ'. מעלה בסיס הריאה הסטטואלי ונשטע פקעים עזים בחודשים וכן קלות נשמה מפע מוחלטים. כמו כן הוכנהה עמידה קלה לישך. באזונה מעלה לבב. קלות תקיטים. לא נקלטו אזהרות. הבטן היהת רכה וכחלית ונגישה, כבד וטחול לא מושפע מוגדלם. לא נמצאה שריטה קשוריליפטית.

בבדיקה בית החולה: צא הכל בעט סקט מוגדל, תפלייט קטן בחולן והאזור משפכאל, בחדר לההילן והזרמי נלקחו דגימות ורם לרוביומת והוחל בטיפול גאנטיבוריאי בפיזיצילן בהולטה לחוץ הוורדי. כעבור 24 שעות יידה מדיה החום ל-38 מ'צ, אך רק מזמן עשרה ימי-טיסטול חור חום מגן לחיקו. ההזעתה החמיצה. ניטין לנקיוב התופלייט נכסל. תרכיות הרם היו עקרות. בדיקות המערבה: המוגלבין 10.9 ג'רל, וכוח כדורית ממוצע (MCV) – 85 מ'ס ליקווידיטם: 124000/ $\mu$ מ'מ'ק כביחסן 6300 לאמ'ק. הנסתחה המבדרלה: 80%–70% – 80% מקוטני גרעין, 12% למיטוציטים, 4% שמנזיטות. הטיפול הנבחר נקבע ממצבו של הנגע ומועד קביעת האבתנה.

חבלה קהה בטחול הגורמת לדום היא תוצאה מוכרת של חבלה בכיריה מהזה או בכטן. בדרך כלל מאובטח הדום התוך-תוחלי. בסיכון למועד החבלה, אך באורה נדרי מתגללה מאוחר יותר. קיימות יכולות גישות טיפולית שונות למצצ' המתוואר – ניתוחית ושמניות. הטיפול הנבחר נקבע ממצבו של הנגע ומועד קביעת האבתנה.

### מפורטות החולה:

גבר בן 59 שנה, יליד אירן, היה בדרכ בירא. ואשפז עקב חום גבוה, נשמה קלה וocabים בבית החולה משפט, טהרותה והועות מודחות. שפכוונו