

ערבי 3-CA15 בחולות סרטן השד והתאמת למחלה הקליני

ד"ר וייאן ברק, ד"ר יצחק רויוזמן*, ד"ר דני קרולין,
ד"ר אהרון סולקם, ד"ר אבי טרבם, ד"ר י' מנוי*,
פרופ' שושנה בירון
מח' אונקולוגית ומח' כירורגית א*,
bih"h "הדרה", עין כרם, ירושלים

השר. נגיד שני האנטיגנים הללו פותחו תנודות מונקלונליים (5-3).

מטרות העובדה הטכנית היו: 1. לבחון את מידת האפקטיביות של השימוש ב-3-CA15 באמצעי למשך אצל חולות סרטן השד; 2. להשוות את הדיקוק והאמיניות המושגים על ידי השימוש באנטיגן זה לאלה המושגים על ידי השימוש באנטיגן CEA. הרמות של שני האנטיגנים הללו נמדדות בנשים הנמצאות בשלבי מחלת שונים של סרטן השד, בנשים הסובeltas ממחלה ממאורת בשחלות, בחולמים הסרטן המעי הגס או הרקטום ובאנשים בריאים.

שיטת

אוכלוסיטית המחקר כללה סרדייל 215 חולן סרטן וקובוצת ביוקרט. 151 היו חולות הסרטן השד, מתוכן 64 בשלבים II-I שלמחלה, 70 בשלב III ו-77 בשלב IV. שלבי המחלת נקבעו בהסתמך על שיטת המיוני של TNM (Tumor Node Metastases) (4). חולות בשלבים I-II ביקרו במרפאה ולא קובלו כל טיפול בזמן קביעת רמת ה-3-CA15. החולות שהיו בשלב IV עם עדות לפיזור גורורי לטיפול

רקע תקנות רבות נטו בסמינרים סרטניים מאז גילום. המטרה דינה להשיג סמן סרטני רגש וספציפי אשר יהיה במילאם טוב עם המאסה הגידולית, היוצרות גוררות, תגובה לטיפול ופרוגנזה, ובו בזמננו ניתן יהיה לבדוק בუורה פשוטה לצורכי סריקה ומעקב אחר המחלת.

רוב הסמינרים הסרטניים הקיימים ביום איהם ספציפיים מספיק ומידת הרגשות שלהם נמוכה. א' פ' עיל' פ' ב'ן, משמשים סמנים אלה למטריה דיאגיטטיבית FETOPROTEIN, (α-LATROPROTEIN, β HCG THYROGLOBULIN, PAP, CEA,) ו/או למעקב אחר טיפול (THYROCALCITONIN, α FP).

לאחרונה הוצע האנטיגן CA15-3 כסמן המאפיין בסpecificities רובה לתאים ממאירים שמקורם הסרטן השד^{2,3}. אנטיגן זה הוא איחוי של שני אנטיגנים: DF3 ו-DF115D8. האנטיגן DF3 נמצא בקרציטיטמות שוטת של השד אך לא ניתן למוצאו בלבבות, מლטומות, סמיומות, או בגידולים אחרים ממוקר לא-אפיתליאלי. האנטיגן DF3 תואר באנטיגן המאפיין דיפרנציאציה והוא ייחודי לתאי אפיתל

תabel

CATEGORY	n*	CA15-3 (U/ml)**
Healthy	22	16.6 ± 6.5
Breast Cancer		
Stage I-II NED***	61	27.7 ± 17
Stage III	17	39 ± 23
Stage IV all pts.	73	135 ± 75
Stage IV non responders	59	151 ± 75
Stage IV responders	14	66.1 ± 29
Colorectal Cancer		
All patients	26	29.8 ± 29
Active	20	30 ± 33
Inactive	6	28.8 ± 4
Ovarian Cancer		
All patients	15	78.7 ± 62
Active	14	83 ± 62
Inactive	1	19

* = Number of determinations

** = Mean ± S.D.

*** = No Evidence of Disease

TABLE 1

Mean CA15-3 blood levels in healthy subjects and in patients with breast and other malignancies

בהתמך על נתונים קודמים² נקבע הערך של 50 ייח./מ"ל כסף עליון לערבים תקינים.
ערבי CEA נבדקו באמצעות ערבה מסחרית Immunoassay Enzyme (Abbott). CA15-3 בין קבוצות מובחנות הבדלים בערבי ה-3-CA15 ב-25% בין קבוצות החולמים השוטטות נבחנה באמצעות מבחן³. הבדלים במידת הרגשות של CA15-3 וו' של CEA נבחנו באמצעות מבחן פרישר.

תוצאות

בוצעו 214 קביעות של רמת האנטיגן CA15-3 בקבוצות החולים והביקורת וכן בוצעו בדיקות חווורות של חולמים אלה. כפי שניתן היה לצופות, הראותה קבוצת הביקורת ערבים נמוכים מ-30 ייח./מ"ל (טבלה 1, גרפ' 1). הערך הממוצע בחולמות סרטן השד בשלבים II-IV היה 27.7 ± 27.7 ייח./מ"ל (טבלה 1); 62% מהחולות בקבוצה זו הראו ערבי CA15-3 נמוכים מ-30 ייח./מ"ל, עם זאת, 38% מהחולות הראו רמת CA15-3 גבוהה מ-30 ייח./מ"ל בהעדר סימנים לפעלות המחלת. במשך ארבעה עד שנתיים וחודשים שלאחר קביעת

באמצעות כימותרפיה (בעיקר Cyclophosphamide, Methorexate, 5-Fluorouracil - CMF) הורמוני (בעיקר טומוקסיפין), או רדיותרפיה מקומית, הפיזור הגורתי היה לרוב לעצמות, לבב ולרקמות בו. קבוצה זו כללה חולות שהגיעו לכבר ולרकמות בו. ואלה שלא הגיעו לטיפולים הללו בזמן קביעה רמת ה-3-CA15.

רמות ה-3-CA15 נקבעו גם בקבוצה בת 51 חולות עם קרציומה של השחלות, ובקבוצה של 26 חולים בסרטן המעי הגס והרכותם. קביעת רמת ה-3-CA15 בחולות עם קרציומה של השחלות בוצעה לאחר הניתוח הריאוני להזאת הגידול או במשך הטיפול הכימותרפי. קבוצת החולים בסרטן המעי הגס והרכותם כללה חולים עם גידול בשלב גורתי וחולмы שעברו ניתוח להרחקת הגידול הריאוני ללא סימנים לפעלות המחלת. בבדיקה נקבעה קבוצה של 22 אנשים בריאים. רמת ה-3-CA15 נקבעה באמצעות ערבה מסחרית של חברת CIS "International". ערבה זו כוללת אקזט ריכוזים וביקורות חיוביות ושליליות ל-3-CA15. התוצאות מפורטאות ביחסות/ m^3/l .

טבלה 2

STAGE	I. CEA >5 ng/ml*	II. CA15-3 >30 U/ml*
I-II NED**	: 11% (6/52)	: 58% (30/52)
III	: 18% (3/17)	: 78% (13/17)
IV non-responders	: 69% (40/58)	: 96% (56/58)
IV responders	: 64.0% (7/11)	: 91% (10/11)
IV all patients	: 68% (47/69)	: 96% (66/69)

* = % (No. of determinations)

** = No Evidence of Disease

TABLE 2

Comparison of CA15-3 and CEA blood levels in patients with breast cancer, expressed as % of patients with levels above those listed

כפי שהזכיר לעיל, רוב החוקרים העלו כקו גבול של עריכים נורמלאים ס-30 ייח' / מיל. גם לפני התוצאות שליטה כל הביקורות של האנשיס והבריאם היו נמוכות מר-30 ייח' / מיל. לנבי חולות סרטן השד התוצאות פחותו חדים ומשמעותו. לקבועות החולות בשלב II-1 היו עריכים ממוצעים קטינים מר-30 ייח' / מיל, לעומת זאת של-38% מהן היו עריכים גבוהים מר-30 ייח' / מיל. במשך תקופת המעקב, מארבעה עד שלושים חודשים, לא הינה אצל אף חוליה מקובוצה זו (שלב II-1) חוליה של המחללה. חוליה מקובוצה זו (שלב II-1) חוליה של המחללה. המשך מעקב עם קורלציה קלינית לפי רמות המשך CA15-3 בחולות אלו זיהה את עילוות הבדיקה.

החולות עם מחללה מתקדמת (שלב IV) העריכים היו גבוהים (הערך הממוצע 67 ± 135 ייח' / מיל). חלקיק קובוצה זו לשתי התקובוצות: מגיבות ושאינם מגיבות לטיפול. היה הベル משמעותי בין העריכים בקבוצת המגיבות – 66 ייח' / מיל, לבין קבוצת חולות שאינם מגיבות לטיפול – 150 ייח' / מיל. ב-70% חולות מהמגיבות נצפתה ירידיה של CA15-3 בערבי-3. לעומת זאת, ב-20% חולות בקבוצת הלא-מגיבות הייתה עליה של 0-360% בערבי-3. CA15-3.

ממצאים דומים פורסמו על ידי הייס⁷. קובוצתו דיווחה על ירידיה בערבי-3 CA15-3 ב-90% מהחולות עם נסיגת המחללה ועליה ב-91% מהחולות עם מחללה מתקדמת.

כמו כן עריכנו השוואה עם ערבי CEA שנקבעו על אותן דגימות דם. הריגשות של CA15-3 גורלה מזו של CEA בכל הקבוצות של חולות סרטן השד, והבדל זה מודגשת במיוחד בקבוצת החולות בשלב IV. לרוב החולות בקבוצזה זו היו עריכים גבוהים של CA15-3, אך לא תמיד של CEA.

בדיקות חולות של שני הסטטנים העבינו על כך ש-CA15-3 וועל יותר בתור מעקב אחר התפתחות המחללה ותגובה לטיפולם. תוצאה זו מתאימה לתוצאות הייס⁷, שטען אף הוא ש-CA15-3 רגיש וועל בהשוואה ל-CEA בחולות בשלבים מוקדמים של המחללה.

בקבוצת חולות עם סרטן שלות מתקדם היו-less-78% מהן עריכים גבוהים מר-30 ייח' / מיל של CA15-3. ביחס לכך, לחולות עם סרטן מעי גם וركטום, אין עם מחללה פעילה והן עם לא-פעילה, היו עריכים נורמלאים של CA15-3 CA15-3 ולא היה הבדל בין שתי התקובוצות. תוצאות אלו מתאימות לקביעות של חוקרים אחרים^{8,9}. CA, לעומת זאת,

רמת ה-3-CA15, לא נמצאו בחולות אלו סימני להזורה המחללה. בכספי, חולות בשלב IV של המחללה הראו ערבי CA15-3 גובהים מר-30 ייח' / מיל (טבלה 1). קובוצה זו חולקה לשתי התקובוצות: מגיבות לטיפול ושאינם מגיבות לטיפול. רמת CA15-3 CA15-3 בחתיה-הקובוצה הראשונה הייתה 66 ייח' / מיל והוא נמוכה מזו שנמצאה בחתיה-הקובוצה השנייה, 151 ייח' / מיל ($P < 0.02$). בחולות בהן בוצע מעקב עם בדיקות CA15-3 נמצאה קורלציה חיובית לטימניות קליניות של התפתחות המחללה. ניתן לדיות שיטים אלה בפרק 2.

ב-78% מהחולות עם קובוצת-העליה בעלה בשחלות נמדדנו ערבי CA15-3 גובהים מר-30 ייח' / מיל. קרצינמה בלתי פעילה נמצאה רק בחוליה אחת שהראתה ערקי CA15-3 של 44 ייח' / מיל (טבלה 1, גרך 1).

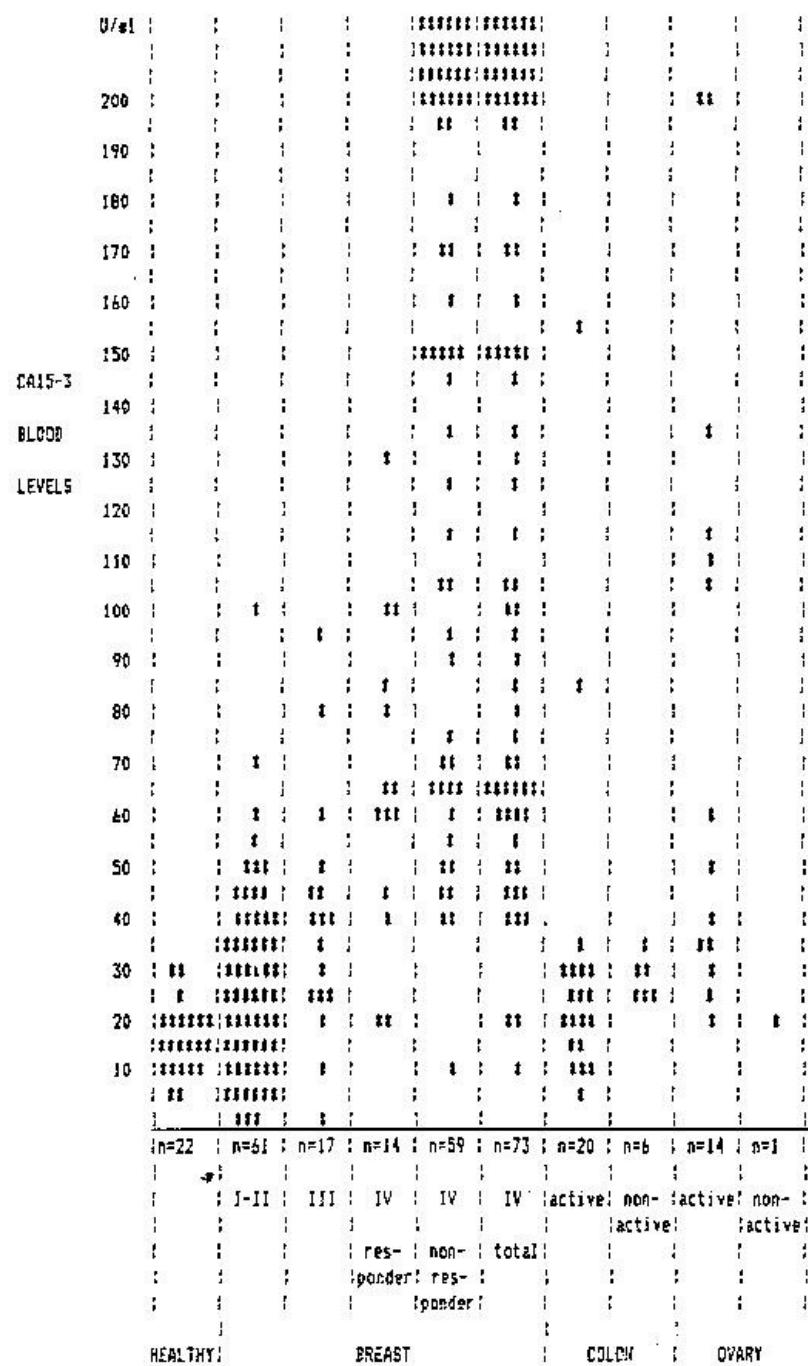
80% מהחולות בסרטן המעי הגס והركוטום הראו ערבי CA15-3 נמוכים מר-30 ייח' / מיל. קובוצה זו לא נמצאו הכללים המשמעותיים בערבי-3 CA15-3 גובהים בין חולים שלהם מחללה פעילה לבן אלה לא מחללה פעילה (טבלה 1, גרך 1). בדיקות סימולטניות של CEA ו-3-CA15 ברכשו ב-78 חולות בסרטן השד (ב-138 דגימות). 96% מהחולות בשלב IV הראו ערבי CA15-3 גובהים מר-30 ייח' / מיל. ערבי CEA גובהים מ-5 ננוגרם / מיל נמצאו ב-70% מהחולות (טבלה 2).

דיון

בשנים האחרונות פורח מספר טיגנינס מונקלוני לים נגד גידולים סרטניים בשדי¹⁰. נסף לכך, תוארו כמה אנטיגנים שרמותם עליה בזמן התפתחות סרטן השד. אנטיגנים כאלה הם: חותם CEA, אנטיגנים גליקופפטים כאליה (Glycolipids¹¹, Creatinin-kinase¹², Ceruloplasmin¹³ ו-Casein¹⁴ ו-Phospholipids¹⁵ והתקבל כסמן סרטני. הסמן היחיד המקביל כבר שנים כסמן גידול הוא CEA. מאוחר שה-CEA תואר בספציפי לסרטן המעי הגס והركוטום ולא כל הגידולים מפרחים CEA^{16,17}, הרי שאית יכול להיות כל יעל לHECK בسرطان השד.

בעובדה זו ניסינו להעריך את שימושו של CA15-3 כסמן גידול ספציפי וועל לגבי סרטן השד בחולות עם מחללה בשלב II-1 לעומת זאת חולות עם מחללה מתקדמת בשלב IV. נסף לכך, ניסינו להשוות את היעילותו של סמן זה לעומתו של ה-CEA המקביל זה מכבה.

1673



n= number of samples in each group

FIGURE 1

Distribution of CA15-3 blood levels in healthy subjects

and in patients with breast and other malignancies

FIGURE 2

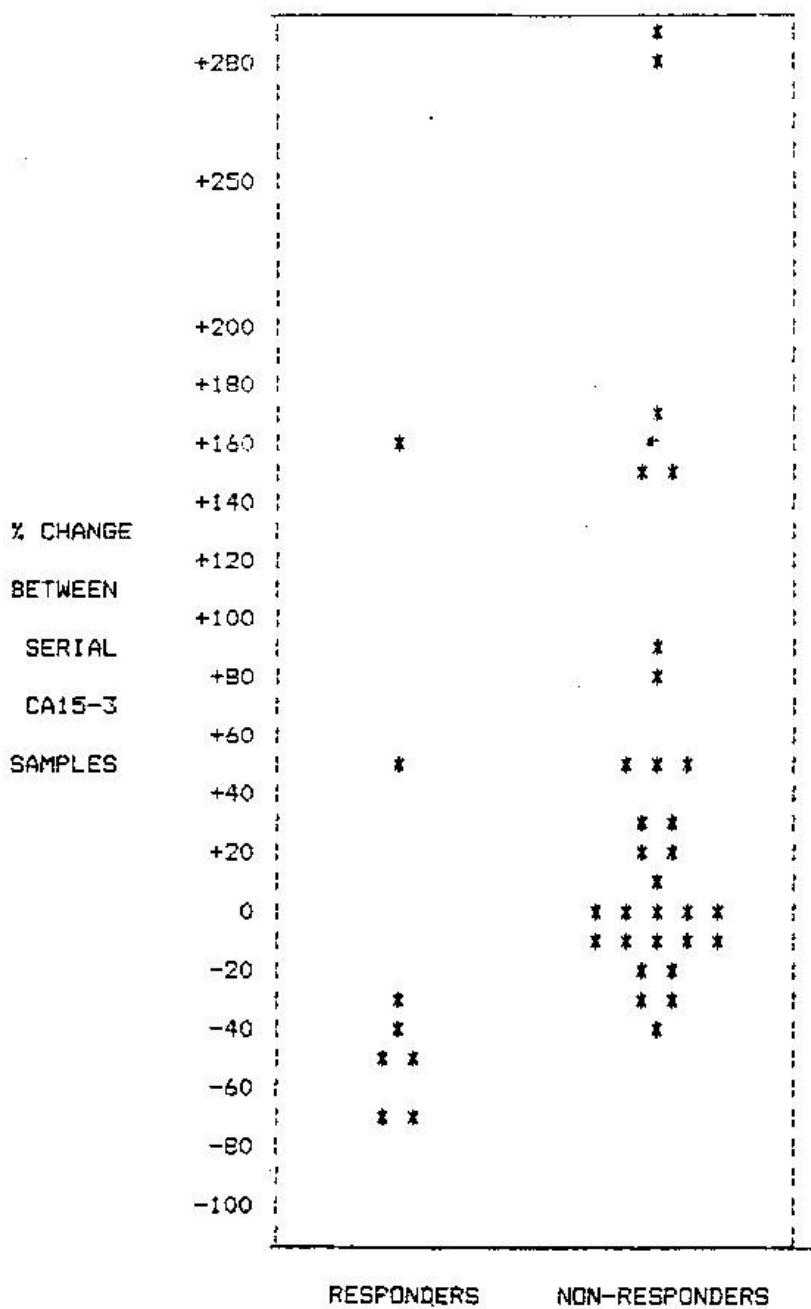


FIGURE 2

Correlation of serial changes in CA15-3 blood levels during clinical course in patients with advanced breast cancer expressed as % change between serial samples

4. Kufe D, Inghirami G, Abe M, et al: Differential reactivity of a novel monoclonal antibody (DF-3) with human malignant versus benign breast tumors. *Hybridoma* 1984; 3: 5-14.
5. Schlom J, Greiner J, Horan Hand P, et al: Monoclonal antibodies to breast cancer associated antigens as potential re-agents in the management of breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 2777-2794.
6. Harris J R, Hellman S, Canellos G P, Fisher B: Cancer of the breast. In: DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985: 1119-1177.
7. Hayes D F, Zurawski V R, Kufe D W: Comparison of circulating CA15-3 and CEA levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1542-1550.
8. Sekine H, Hayes D F, Ohno T, et al: Circulating DF3 and CA125 antigen levels in serum from patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1355-1363.
9. Schlom J, Colcher D, Horan Hand P, et al: Monoclonal antibodies reactive with breast tumor associated antigens. *Adv Cancer Res* 1985; 43: 143-173.
10. Schapira D, Schapira M: Use of ceruloplasmin levels to monitor response to therapy and predict recurrence of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983; 3: 221-224.
11. Thompson R J, Rubery E, Jones H M: Radioimmunoassay of serum creatinine kinase-BB as a tumor marker in breast cancer. *Lancet* 1980; ii: 673-675.
12. Kloppel T, Keenan T, Freeman M, et al: Glycolipid-bound sialic acid in serum: increased levels in mice and humans bearing mammary carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3011-3013.
13. Skipsky V, Barclay M, Archibald F M, et al: A new proteolipid apparently associated with cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136: 1261-1264.
14. Franchimont P, Zangerle P, Hendrick J, et al: Simultaneous assays of cancer associated antigens in benign and malignant breast diseases. *Cancer* 1977; 39: 2806-2812.
15. Tormey D, Waalkes T: Clinical correlation between CEA and breast cancer. *Cancer* 1978; 42: 1507-1511.
16. Loprinzi C, Tormey D, Rasmussen P, et al: Prospective evaluation of CEA levels and alternating chemotherapeutic regimens in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 46-56.
17. Bieglmayer C, et al: Follow up of metastatic breast cancer patients with MCA - comparison to CEA and CA15-3. *Cancer Letters* (in press).

יעיל ביותר במעקב אחר התפתחות והתקשות המחלת סרטנית בمعنى הנס וברקטום.

אנטיגן טספ המאפיין קרציינומות של השד הוא MCA - Mucin-like Carcinoma associated Antigen רמותו בסירום עליה עם התקשות המחלת והיווצרות גוררות וגם היא נותרת למידיה בעורת ערכה מטחרית. בעורדה שנעשתה על ידי Bieglmayer ואחרים¹ הושוו ערכיו MCA לערכי CA15-3 ו-CA15-3.

לסייע: CA15-3 הוא כל שימושי ויעיל להערכת מצבן של חולות סרטן השד. זהו מבחן רגש ביותר יכול להצביע על התקשות המחלת ועל תגובה לטיפולם, ובכך יש לו יתרון על פניו CEA. אנתז משיכים במעקב אחר כל חולות סרטן השד. את חשיבותה של הבדיקה בתור כל פרוגנוטי נטכם בעיתד.

עבודה קודמת על הנושא פורסמה ב:

Isr J Med Sci 24: 623-7, 1988

References

1. McCintire K R: Tumor markers. In: DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A, eds. *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1985: 375-388.
2. De Jong-Bakker M, Hart A A M, Persijn J P, Cleton F J: Prognostic significance of CEA in breast cancer: a statistical study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1981; 12: 1307-1313.
3. Hilkens J, Kroezen V, Bonfrer J. M. S., De Jong-Bakker M, Bruning PF: MAM-6 A new serum marker for breast cancer monitoring. *Cancer Res* 1986; 46: 2582-2587.